

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. Dezember 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/118613 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07K**

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005223

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Mai 2005 (13.05.2005)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 025 731.0 26. Mai 2004 (26.05.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leve-  
rkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,  
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ENDERMANN,  
Rainer [DE/DE]; In den Birken 152a, 42113 Wup-  
pertal (DE). EHLERT, Kerstin [DE/DE]; Auf den  
Pöthen 51, 42553 Velbert (DE). RADDATZ, Siegfried  
[DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, 51065 Köln (DE).  
CANCHO-GRANDE, Yolanda [DE/DE]; Lindenstr.  
28, 40723 Hilden (DE). MICHELS, Martin [DE/DE];  
Nibelungenstr. 65, 42653 Solingen (DE). FREIBERG,  
Christoph [DE/DE]; Nüllerstr. 83, 42115 Wupper-  
tal (DE). SCHUHMACHER, Joachim [DE/DE]; Am  
Ringelbusch 12b, 42113 Wuppertal (DE). WEIGAND,  
Stefan [DE/DE]; Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ANTIBACTERIAL AMIDE MACROCYCLES III

(54) Bezeichnung: ANTIBAKTERIELLE AMID-MAKROZYKLEN III

(57) Abstract: The invention relates to antibacterial amide macrocycles and to methods for producing them, to their use in the  
treatment and/or prophylaxis of diseases and to their use for producing drugs for use in the treatment and/or prophylaxis of diseases,  
especially bacterial infections.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Ver-  
wendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur  
Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.



WO 2005/118613 A2

### Antibakterielle Amid-Makrozyklen III

Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

In WO 03/106480 und WO 04/012816 werden antibakteriell wirkende Makrozyklen vom Biphenomycin B Typ mit Amid- bzw. Estersubstituenten beschrieben.

In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff Biphenomycin B als antibakteriell wirksam beschrieben. Teilschritte der Synthese von Biphenomycin B werden in Synlett (2003), 4, 522-526 beschrieben.

Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-82, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

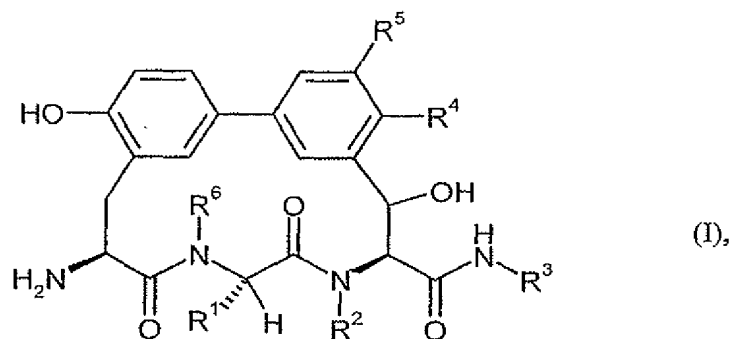
Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bestimmte Derivate dieser Naturstoffe, worin die Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Amidgruppe ausgetauscht wird, die eine basische Gruppe enthält, gegen Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme (RN4220Bi<sup>R</sup> und T17) antibakteriell wirksam sind.

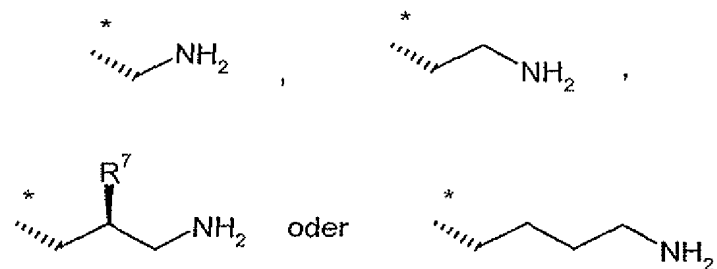
Weiterin zeigen die Derivate gegen *S. aureus* Wildtyp-Stämme und Biphénomycin resistente *S. aureus* Stämme eine verbesserte Spontanresistenz-Frequenz.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



5 bei denen

$R^1$  gleich eine Gruppe der Formel



wobei

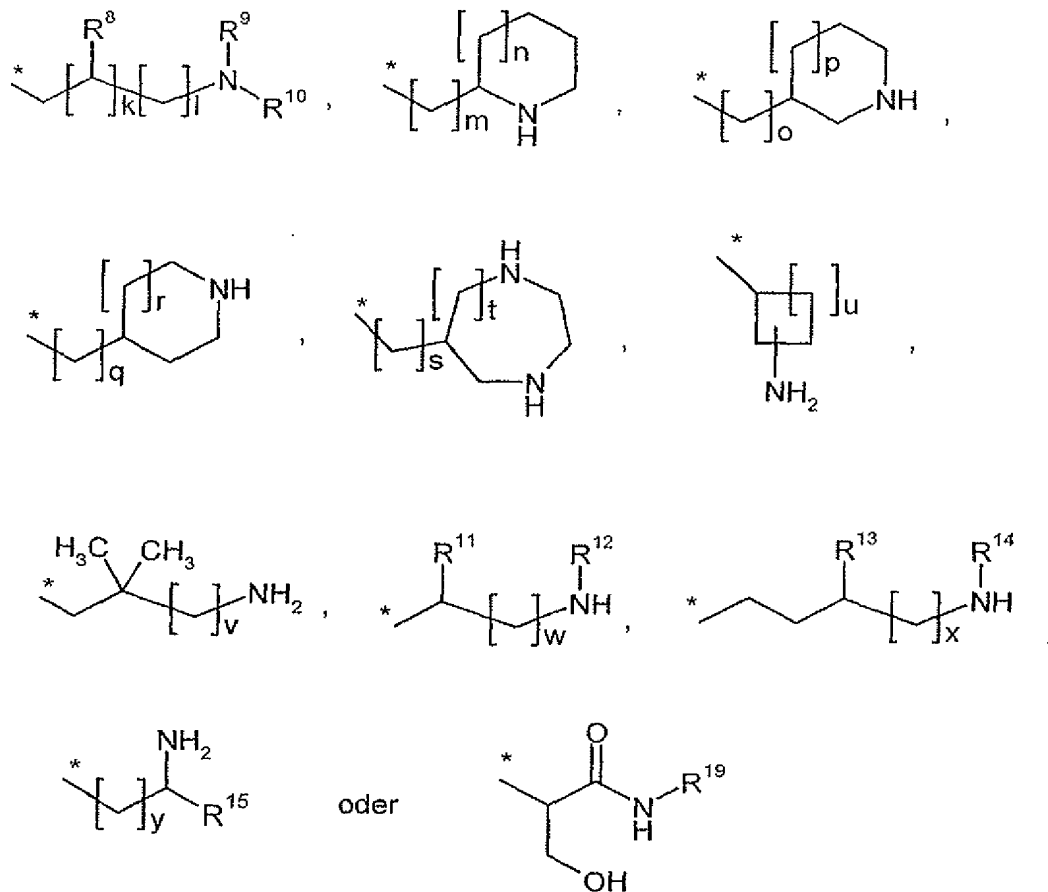
$R^7$  gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

10 \* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^2$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel

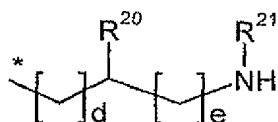
- 3 -



ist,

wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $\text{R}^8$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $\text{R}^9$  gleich Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel

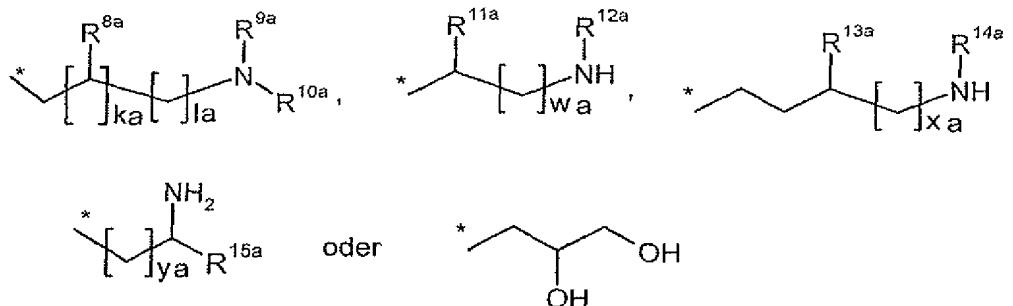
ist,

worin

10

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

- $R^{20}$  gleich Wasserstoff oder  $^{*}-(CH_2)_f-NHR^{22}$  ist,  
worin  
 $R^{22}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist  
und  
5  $f$  eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,  
 $R^{21}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,  
 $d$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist  
und  
 $e$  eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,  
10  $R^{10}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,  
oder  
 $R^9$  und  $R^{10}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen  
Piperazin-Ring,  
 $R^{11}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander  $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ ,  $^{*}-(CH_2)_{Z2}-NHR^{16}$ , Hydroxy-  
15 carbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl, Aminocarbonyl-  
methyl,  $^{*}-CONHR^{17}$  oder  $^{*}-CH_2CONHR^{18}$  sind,  
worin  
 $^{*}$  die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,  
 $Z1$  und  $Z2$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,  
20  $R^{16}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist  
und  
 $R^{17}$  und  $R^{18}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

5

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$\text{R}^{8a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$\text{R}^{9a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$\text{R}^{10a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10

$\text{R}^{9a}$  und  $\text{R}^{10a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$\text{R}^{11a}$  und  $\text{R}^{15a}$  unabhängig voneinander  $\text{*}-(\text{CH}_2)_{Z1a}-\text{OH}$ ,  $\text{*}-(\text{CH}_2)_{Z2a}-\text{NHR}^{16a}$ , Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl oder Aminocarbonylmethyl sind,

15

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$\text{R}^{16a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

20

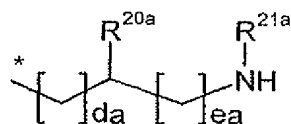
$\text{R}^{12a}$  und  $\text{R}^{14a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$\text{R}^{13a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist,

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R<sup>12</sup> und R<sup>14</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



5 sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R<sup>20a</sup> gleich Wasserstoff oder  $^{*-(CH_2)_{fa}-NHR^{22a}}$  ist,

worin

10 R<sup>22a</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

fa eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R<sup>21a</sup> gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

da eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

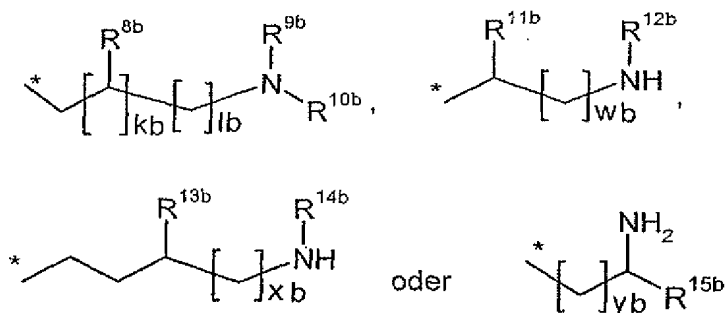
15 und

ea eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R<sup>13</sup> gleich Amino oder Hydroxy ist,

R<sup>19</sup> eine Gruppe der Formel

- 7 -



ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{8b}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{9b}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{10b}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10  $R^{9b}$  und  $R^{10b}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{11b}$  und  $R^{15b}$  unabhängig voneinander  $*(CH_2)_{Z1b}-OH$ ,  $*(CH_2)_{Z2b}-NHR^{16b}$ , Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl oder Aminocarbonylmethyl sind,

worin

15 \* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{16b}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1b$  und  $Z2b$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{12b}$  und  $R^{14b}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

20  $R^{13b}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,



kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb, wb, xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

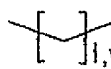
k und t unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l, w, x und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

5 m, r, s und v unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

u eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

 l, w, x oder y unabhängig voneinander bei l, w, x oder y gleich 3 eine Hydroxy  
Gruppe tragen kann,

10 R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino ist,

R<sup>5</sup> gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino  
15 ist,

R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten  
20 Formel (Ia) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) und/oder (Ia) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) und/oder (Ia) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren

und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

- 5 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, 20 Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und *N*-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die 25 Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy und Alkylamino stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 30 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl und *n*-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, *tert*-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, *tert*-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N-tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

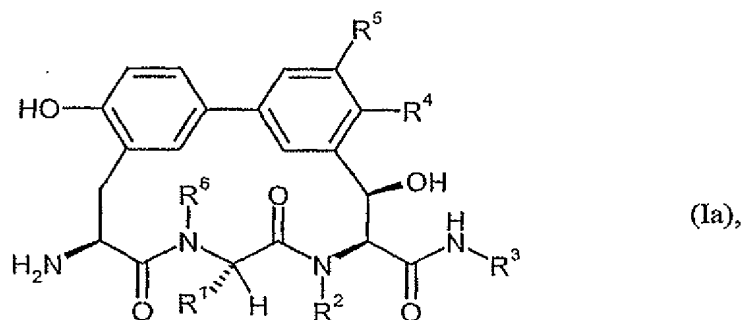
Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Ein Symbol \* in der Formel einer Gruppe kennzeichnet die Anknüpfstelle der Gruppe. Der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein \* steht, steht dabei nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH<sub>2</sub>-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das die Gruppe gebunden ist.

In den Formeln der Gruppen, für die R<sup>1</sup> stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein \* steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH<sub>2</sub>-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Kohlenstoffatom, an das R<sup>1</sup> gebunden ist.

In den Formeln der Gruppen, für die R<sup>3</sup> stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein \* steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH<sub>2</sub>-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Stickstoffatom, an das R<sup>3</sup> gebunden ist. R<sup>3</sup> ist also beispielsweise 2-Aminoethyl im Falle von k = 0, l = 1, R<sup>9</sup> = H und R<sup>10</sup> = H, 3-Amino-2-hydroxypropyl im Falle von k = 1, R<sup>8</sup> = OH, l = 1, R<sup>9</sup> = H und R<sup>10</sup> = H, Piperidin-4-yl-methyl im Falle von q = 1 und r = 1 oder Piperidin-4-yl im Falle von q = 0 und r = 1.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, welche der Formel

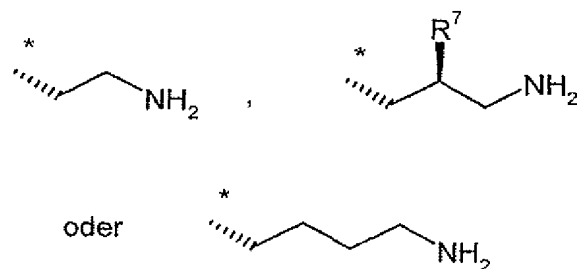


entsprechen, worin  $R^1$  bis  $R^6$  die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

- 5  $R^1$  gleich eine Gruppe der Formel



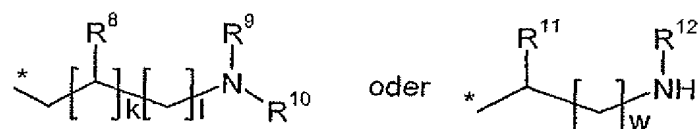
wobei

$R^7$  gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

- 10  $R^2$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel



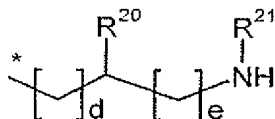
ist,

wobei

- 15 \* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^8$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^9$  gleich Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{20}$  gleich Wasserstoff oder  $^{*}-(CH_2)_f-NHR^{22}$  ist,

worin

$R^{22}$  gleich Wasserstoff ist

und

f eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

10  $R^{21}$  gleich Wasserstoff ist,

d eine Zahl 0 ist

und

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{10}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

15  $R^{11}$  gleich  $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ ,  $^{*}-(CH_2)_{Z2}-NHR^{16}$ , Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl, Aminocarbonyl-methyl,  $^{*}-CONHR^{17}$  oder  $^{*}-CH_2CONHR^{18}$  ist,

worin

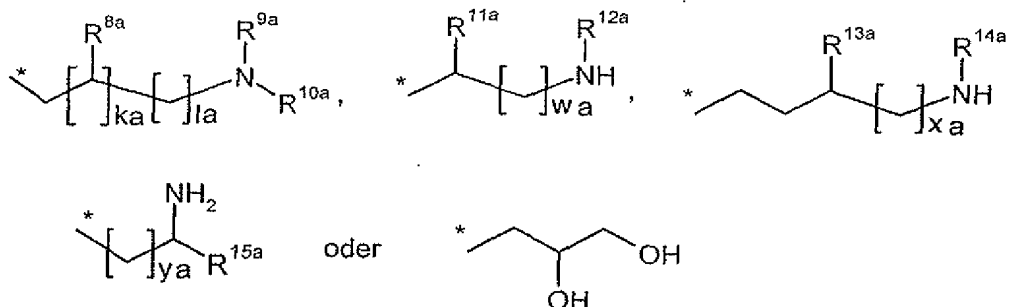
\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

20  $Z1$  und  $Z2$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{16}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$R^{17}$  und  $R^{18}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

5

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{8a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{9a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{10a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

10

oder

$R^{9a}$  und  $R^{10a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{11a}$  und  $R^{15a}$  unabhängig voneinander  $^{*}-(CH_2)_{Z1a}-OH$ ,  $^{*}-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{16a}$ , Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl oder Aminocarbonylmethyl sind,

15

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{16a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

20

$Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{12a}$  und  $R^{14a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{13a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,


$k_a$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

$l_a$ ,  $w_a$ ,  $x_a$  und  $y_a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$R^{12}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

5  $k$  gleich eine Zahl 0 oder 1 ist,

$l$  und  $w$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

 oder  $w$  unabhängig voneinander bei  $l$  oder  $w$  gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

$R^4$  gleich Hydroxy ist,

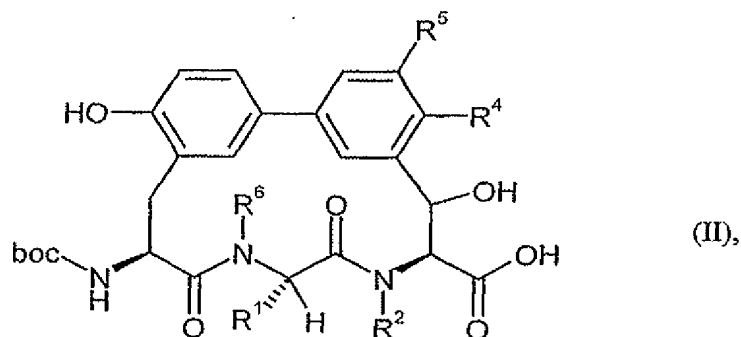
10  $R^5$  gleich Wasserstoff ist,

$R^6$  gleich Wasserstoff ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei nach Verfahren

15 [A] Verbindungen der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxy-carbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel

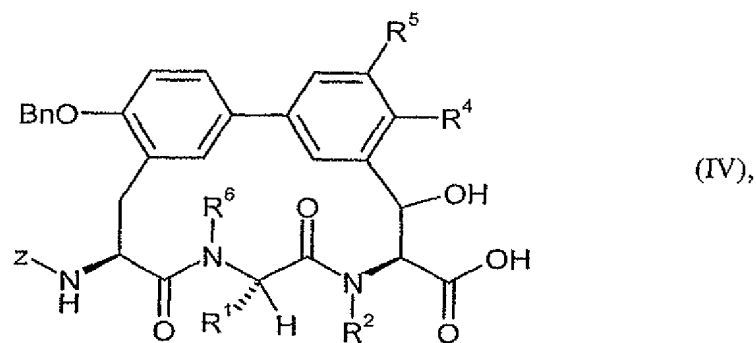


worin  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

5 und anschließend mit einer Säure umgesetzt werden,

oder

[B] Verbindungen der Formel



10 worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die oben angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel



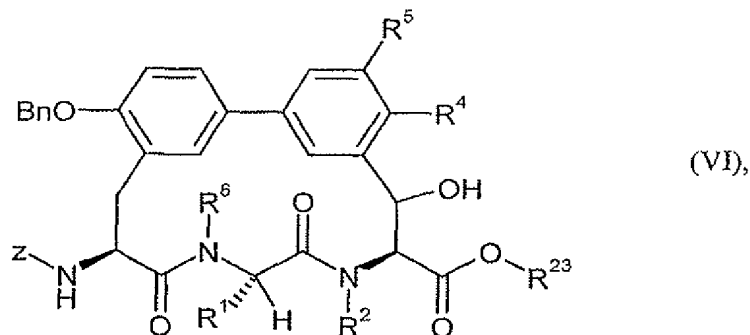
worin  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

15 und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt werden,

oder

[C] Verbindungen der Formel





worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxy-carbonyl ist, und

$R^{23}$  gleich Benzyl, Methyl oder Ethyl ist,

- 5 in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von Kaliumcyanid mit Verbindungen der Formel



worin  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt werden.

- 10 Die freie Base der Salze kann zum Beispiel durch Chromatographie an einer Reversed Phase Säule mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten unter Zusatz einer Base erhalten werden, insbesondere durch Verwendung einer RP18 Phenomenex Luna C18(2) Säule und Diethylamin als Base.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Solvate nach Anspruch 1, bei dem Salze der Verbindungen oder Solvate der

- 15 Salze der Verbindungen durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindungen oder ihre Solvate überführt werden.

Die Hydroxygruppe an  $R^7$  ist gegebenenfalls während der Umsetzung der Verbindungen der Formeln (IX) und (XI) mit einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe geschützt und wird in einem der darauf folgenden Reaktionsschritte unter Desilylierungsbedingungen mit abgespalten.

- 20 Reaktive Funktionalitäten in den Resten  $R^1$  und  $R^3$  von Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV) und (VI) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht, bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B. boc oder z). Nach erfolgter Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) können die Schutzgruppen durch Entschützungsreaktion abgespalten werden. Dies geschieht nach

Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschützungsreaktionen unter sauren Bedingungen oder durch Hydrogenolyse.

Reaktive Funktionalitäten in dem Rest  $R^1$  von Verbindungen der Formeln (VII), (VIII), (IX) und (XI) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht, bevorzugt sind säurelabile  
5 Schutzgruppen (z.B. boc oder z). Diese Schutzgruppen werden in einem der darauf folgenden Reaktionsschritte durch Entschützungsreaktion abgespalten. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschützungsreaktionen unter sauren Bedingungen oder durch Hydrogenolyse.

Die Umsetzung der ersten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten  
10 Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder  
15 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU),  
20 O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, oder Mischung aus diesen zusammen  
25 mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU in Gegenwart einer Base, insbesondere  
30 Diisopropylethylamin, durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid

oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Umsetzung der ersten Stufe des Verfahrens [C] erfolgt im Allgemeinen mit der Verbindung der Formel (III) als Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei  
5 Normaldruck.

Die Umsetzung mit einer Säure in der zweiten Stufe der Verfahren [A], [B] und [C] erfolgt bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

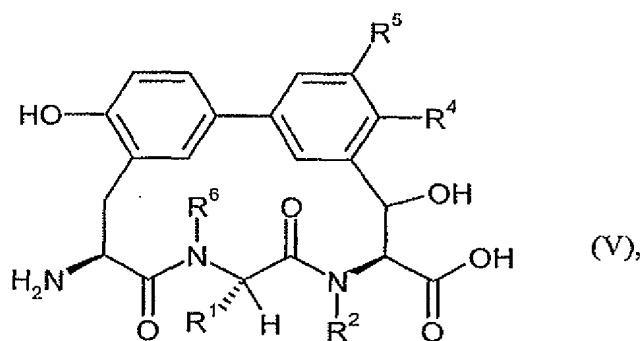
Als Säuren eignen sich hierbei Chlorwasserstoff in Dioxan, Bromwasserstoff in Essigsäure oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

10 Die Hydrogenolyse in der zweiten Stufe der Verfahren [B] und [C] erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel in Gegenwart von Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, in einem Gemisch mit Wasser und Eisessig, bevorzugt ist ein Gemisch aus Ethanol, Wasser und  
15 Eisessig.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



20

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Di-(*tert*-butyl)-dicarbonat in Gegenwart einer Base umgesetzt werden.

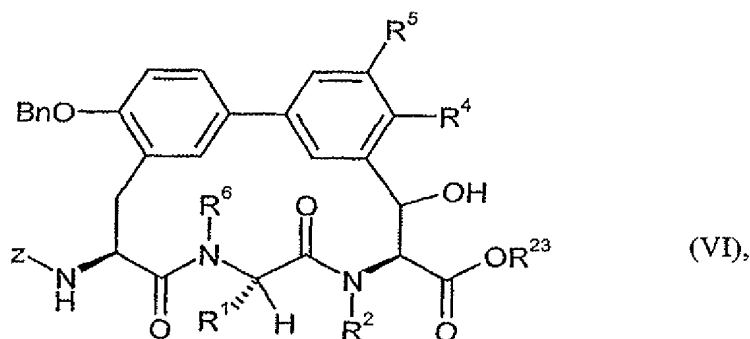
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie  
 5 DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, oder Wasser.

Vorzugsweise wird die Umsetzung mit Natriumhydroxid in Wasser oder Natriumcarbonat in  
 10 Methanol durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben, und

15  $R^{23}$  gleich Benzyl, Methyl oder Ethyl ist,

mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse, wie für die zweite Stufe des Verfahrens [B] beschrieben, gegebenenfalls durch anschließende Umsetzung mit einer Base zur Verseifung des Methyl- oder Ethylesters, umgesetzt werden.

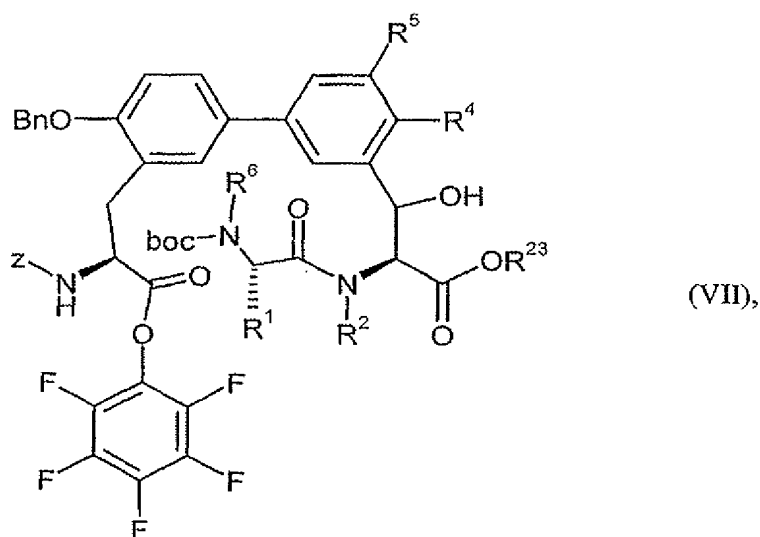
Die Verseifung kann zum Beispiel erfolgen, wie bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel  
 20 (VI) zu Verbindungen der Formel (IV) beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel (VI) der Benzyl-, Methyl- oder Ethylester verseift wird.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, bevorzugt ist Lithiumhydroxid.

- 5 Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel oder Gemische der Lösungsmittel mit Wasser einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder ein Gemisch aus Methanol und Wasser.
- 10 Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin  $R^1, R^2, R^4, R^5, R^6$  und  $R^{23}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

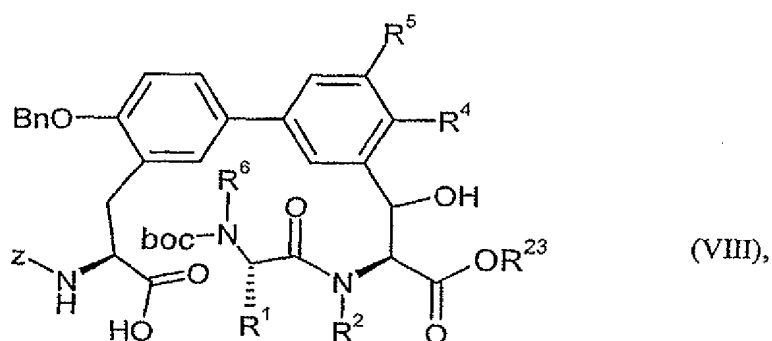
in der ersten Stufe mit Säuren, wie für die zweite Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben,  
15 und in der zweiten Stufe mit Basen umgesetzt werden.

In der zweiten Stufe erfolgt die Umsetzung mit Basen im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Triethylamin.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, oder Tetrahydrofuran, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt ist Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran.

- Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

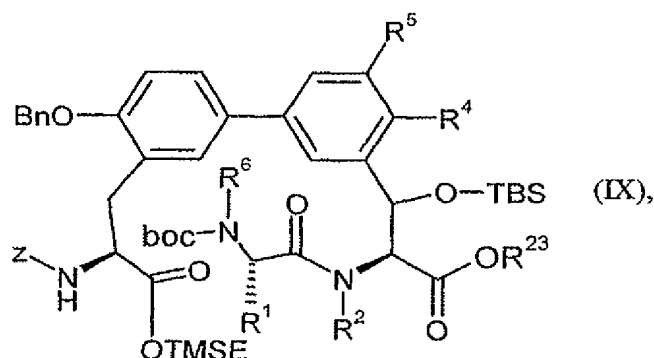


worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Pentafluorphenol in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

- Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit DMAP und EDC in Dichlormethan in einem Temperaturbereich von -40°C bis 40°C bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



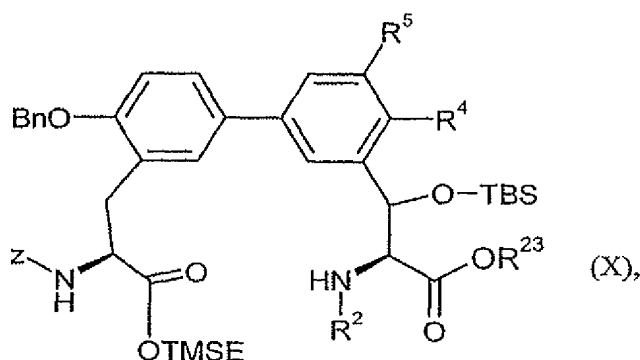
- worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>23</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Fluorid, insbesondere mit Tetrabutylammoniumfluorid, umgesetzt werden.

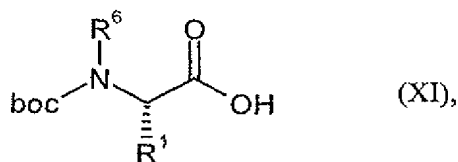
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 30°C bei Normaldruck.

- Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder  
 5 Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



- 10 worin  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^{23}$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 mit Verbindungen der Formel



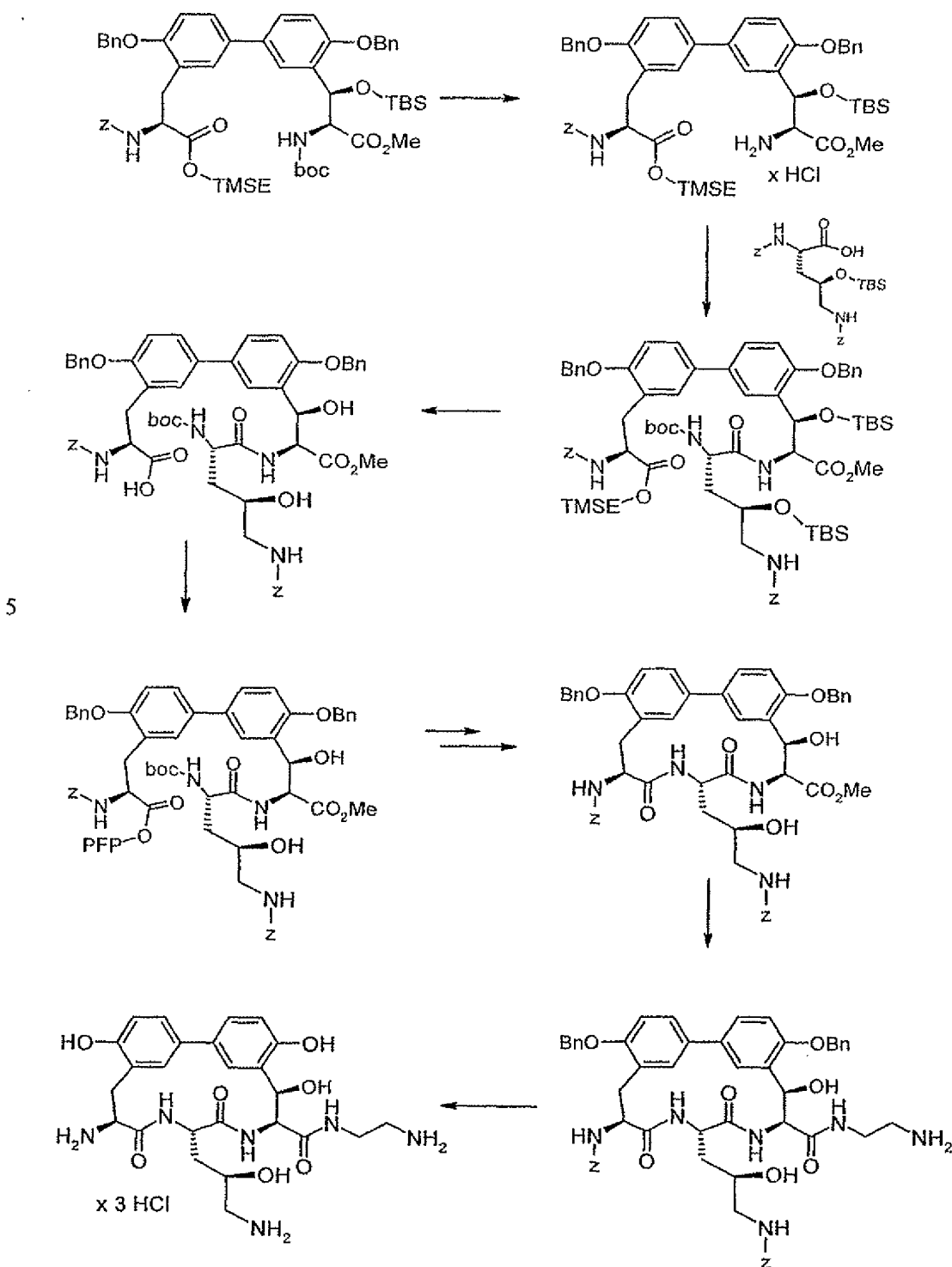
worin  $R^1$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B]  
 15 beschrieben, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheschema verdeutlicht werden: Synthese von Biphenomycin A-Derivaten am Beispiel von (7R,8S,11S,14S)-14-Amino-N-(2-aminoethyl)-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid-Trihydrochlorid





Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht  
10 werden:

- Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (Neisseria gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Citrobacter (Citrob. freundii,  
15 Citrob. divernis), Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen (Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytocy), Enterobacter (Ent. aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr. marcescens), Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung Acinetobacter. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung Pseudomonas (Ps. aeruginosa, Ps. maltophilia) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. Bacteroides fragilis, Vertreter der Gattung Peptococcus, Peptostreptococcus sowie die Gattung Clostridium; ferner My-  
20 koplasmen (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum) sowie Mykobakterien, z.B. Mycobacterium tuberculosis.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und  
25 durch die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach  
30 Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielfhaft seien genannt:

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;

- 5   Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;

Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

- 10   Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mykoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Lungenerkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix,

- 15   Corynebakterien, Borrelia, Treponema, Nocardia, Rickettsien, Yersinia, erweitert.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von bakteriellen Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

- 20   Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

- 25   Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antibakteriell wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal,

nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

- 5 Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die
- 10 Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

- Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B.
- 15 intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

- Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende
- 20 Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische
- 30 und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

- 5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 h.

- 10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 15 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**A. Beispiele****Verwendete Abkürzungen:**

Aloc	Allyloxycarbonyl
aq.	wässrig
Äquiv.	Äquivalent
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform
CH	Cyclohexan
d	Dublett (im <sup>1</sup> H-NMR)
dd	Dublett von Dublett
DCM	Dichlormethan
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	Multiplett (im <sup>1</sup> H-NMR)
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie

MeOH	Methanol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
proz.	Prozent
q	Quartett (im $^1\text{H-NMR}$ )
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
s	Singulett (im $^1\text{H-NMR}$ )
t	Triplett (im $^1\text{H-NMR}$ )
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
Z	Benzyloxycarbonyl

#### **LC-MS- und HPLC-Methoden:**

**Methode 1 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B, 9.2 min 2%B, 10 min 2%B; Fluss: 0.75 ml/min; 5  
Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 2 (GC-MS):** Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250  $\mu\text{m}$  x 0.25  $\mu\text{m}$ ; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min  $\rightarrow$  120°C, 16°C/min  $\rightarrow$  250°C, 30°C/min  $\rightarrow$  300°C (1.7 min 10  
halten).

**Methode 3 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B, 6.7 min 2%B, 7.5 min 2%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

15 **Methode 4 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min

90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 5 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 6 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

**Methode 7 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo HyPURITY Aquastar 3µ 50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 5.5 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 8 (HPLC mit chiraler Phase):** Säule: Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 5287 (250 mm x 4.6 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucine-dicyclopropylmethylamid); Eluent: Methyl-*tert*-butylether; Temperatur: 24°C; Fluß: 1 ml/min.

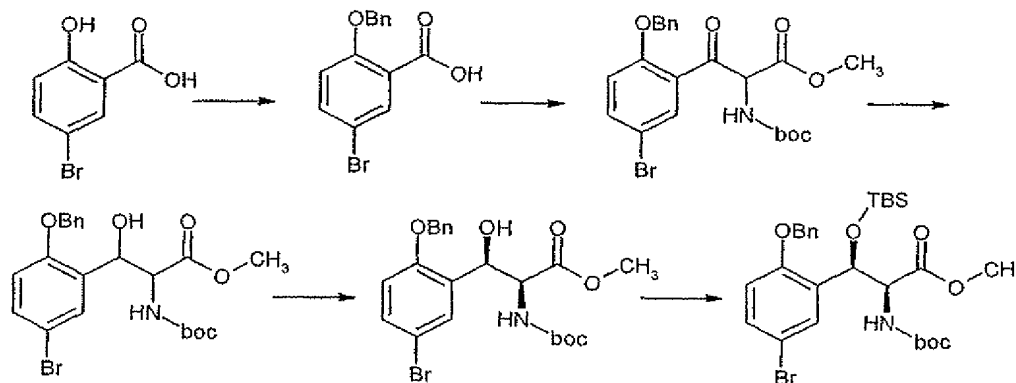
**Methode 9 (HPLC mit chiraler Phase):** Säule: Packungsmaterial Chiraler Kieselgelselektor KBD 5326 (600 mm x 40 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucine-dicyclopropylmethylamid); Eluent A: Methyl-*tert*-butylether, Eluent B: Tetrahydrofuran; Gradient: 0.0 min 100%A → 45 min 100%A → 55 min 100%B; Temperatur: 24°C; Fluß: 50 ml/min.

**Methode 10 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 70%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

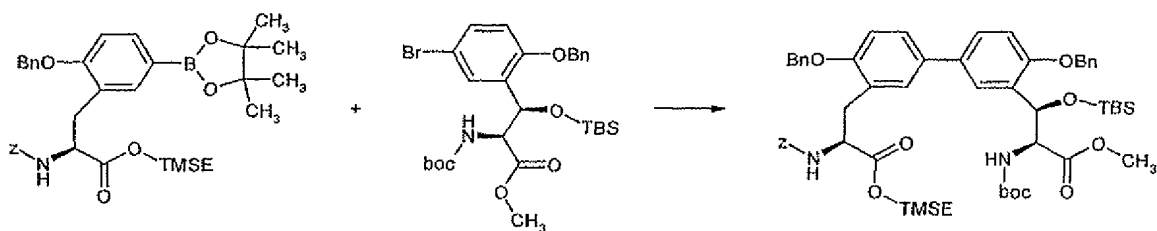
**Präparative RP-HPLC:** Säule: YMC Gel ODS-AQ S-5 / 15 µM, 250 mm x 30 mm, Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.00 min 5%B → 3.00 min 5%B → 35.0 min 95%B → 46.0 min 95%B; Temp.: Raumtemperatur; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion.

Chemische Synthese der Beispiele**Synthese der Ausgangsverbindungen:**

Synthese von substituierten beta-Hydroxyphenylalaninderivaten am Beispiel von Methyl-(betaR)-2-(benzyloxy)-5-brom-N-(tert-butoxycarbonyl)-beta-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-L-phenylalaninat



Synthese von geschützten Biphenyl-bisaminosäuren am Beispiel von Methyl-(2S,3R)-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{(2S)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]-propyl} biphenyl-3-yl)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propan

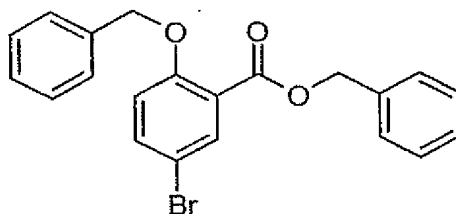




## Ausgangsverbindungen

### Beispiel 1A

Benzyl-2-(benzyloxy)-5-brombenzoat



- 5 Zu einer Lösung von 40 g (0.184 mol) 5-Brom-2-hydroxybenzoesäure in 500 ml wasserfreiem Dimethylformamid werden 62 ml (0.46 mol) Benzylbromid und 76 g (0.553 mol) Kaliumcarbonat gegeben. Nach 16 h Rühren bei 85°C wird die abgekühlte Mischung filtriert und das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das
- 10 Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 58 g (79% d. Th.), Feststoff

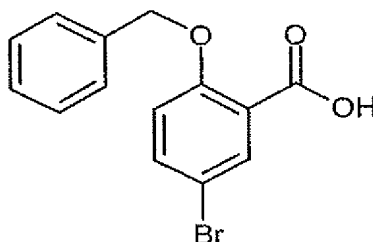
HPLC (Methode 1):  $R_t = 5.81$  min.

MS (DCI( $\text{NH}_3$ )):  $m/z = 414$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

- <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta = 5.2$  (s, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 10H),
- 15 7.70 (dd, 1H), 7.8 (d, 1H).

### Beispiel 2A

2-(Benzyloxy)-5-brombenzoesäure



- Darstellung siehe *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1976, 41, 3384-3387. 30.6 g (77 mmol)
- 20 Benzyl-2-(benzyloxy)-5-brombenzoat (Beispiel 1A) werden in 450 ml THF / Wasser (1:1) gelöst

und mit 77 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 80°C gerührt. Im Vakuum wird auf ein Volumen von 100 ml eingengt und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit 1N Salzsäure auf pH 1 gestellt und mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und  
5 im Vakuum zur Trockne eingengt.

Ausbeute: 21 g (89% d. Th.), Feststoff

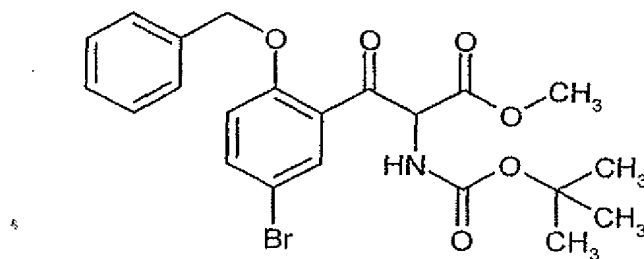
GC-MS (Methode 2):  $R_t = 12.90$  min,

MS (EI<sup>+</sup>):  $m/z = 306$  (M)<sup>+</sup>:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 5.21$  (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.47  
10 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 13.05 (br. s, 1H).

### Beispiel 3A

Methyl-2-(benzyloxy)-5-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-beta-oxophenylalaninat



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung 1 von 17.5 g (57 mmol) 2-(Benzyloxy)-5-brombenzoesäure  
15 (Beispiel 2A) in 80 ml absolutem Dichlormethan werden unter Argon 18.8 ml (0.143 mmol)  
1-Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin zugegeben. Es wird 1 h bei 0°C gerührt. In einem zweiten  
Kolben werden unter Argon 26.6 g (0.114 mmol) Methyl-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-oxoserinat  
(Darstellung siehe *Synthesis*, 1992, 1248-1254) in 770 ml absolutem THF bei -70°C mit 143 ml  
(228 mmol) einer 1.6M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan versetzt und für 20 min gerührt.  
20 Anschließend wird bei -70°C das in Lösung 1 erzeugte Säurechlorid langsam zugetropft. Nach  
beendeter Zugabe wird langsam auf RT erwärmt und weitere 24 h intensiv gerührt. Die  
Lösungsmittel werden im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird in Essigsäureethylester  
aufgenommen und nacheinander mit eisgekühlter 0.5%iger Schwefelsäure und 1N Kalium-  
hydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat  
25 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulen-  
chromatographisch an Kieselgel 60 gereinigt (Cyclohexan:Essigsäureethylester 20:1).

Ausbeute: 19 g (70% d. Th.), Feststoff

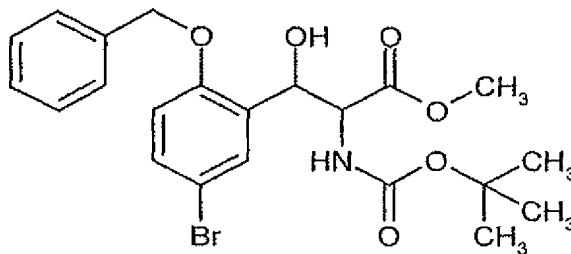
HPLC (Methode 3):  $R_t = 5.26$  min.

MS (DCI( $\text{NH}_3$ )):  $m/z = 495$  ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.35$  (s, 9H), 3.54 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.68 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.65-7.78 (m, 3H).

#### Beispiel 4A

Methyl-2-(benzyloxy)-5-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-beta-hydroxyphenylalaninat



Unter Argon werden 2.1 ml einer 1M Lösung (S)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin in 25 ml  
 10 Tetrahydrofuran vorgelegt und mit 4.8 ml (27 mmol) Boran-*N,N*-diethylanilin-Komplex versetzt.  
 Nach 30 min Rühren bei RT werden bei 0°C 10 g (20.9 mmol) Methyl-2-(benzyloxy)-5-brom-*N*-  
 (*tert*-butoxycarbonyl)-beta-oxophenylalaninat (Beispiel 3A) gelöst in 25 ml THF zugetropft. Nach  
 beendeter Zugabe wird die Lösung unter langsamem Erwärmen auf RT 16 h gerührt. Anschließend  
 15 tropft man 15 ml Methanol langsam hinzu und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird  
 chromatographisch an einer präparativen RP-HPLC gereinigt. Das Produkt liegt als threo / erythro  
 Gemisch (1:5) vor. Der Enantiomerenüberschuss (ee) beträgt jeweils 55%, ermittelt durch  
 analytische HPLC an chiraler Phase (Methode 8).

Ausbeute: 5.1 g (51% d. Th.).

threo-Isomer:

20 LC-MS (Methode 4):  $R_t = 2.59$  min

MS (ESI):  $m/z = 480$  ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.3$  (s, 9H), 2.66 (br, s, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.77 (br. d, 1H), 5.14 (m, 2H), 5.25 (br. s, 1H), 5.58 (br. s, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.28-7.50 (m, 6H), 7.55 (d, 1H).

erythro-Isomer:

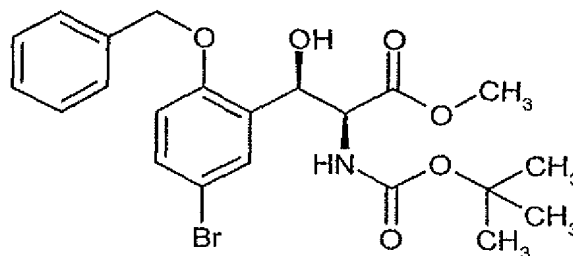
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 2.57$  min

MS (ESI):  $m/z = 480$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.43$  (s, 9H), 3.40 (s, 3H), 4.49 (br. d, 1H), 4.71 (br. m, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.34 (br. m, 1H), 5.40 (br. m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.28-7.45 (m, 6H), 7.47 (d, 1H).

### Beispiel 5A

Methyl-(betaR)-2-(benzyloxy)-5-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-beta-hydroxy-L-phenylalaninat



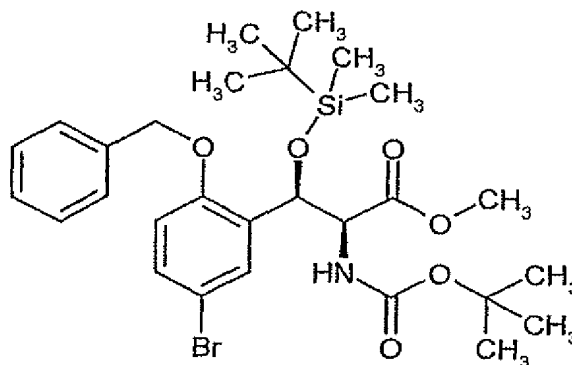
Die Verbindung aus Beispiel 4A wird als Isomerengemisch durch Chromatographie an einer chiralen stationären Phase (Methode 9) in die vier Diastereomere getrennt. Die Zielverbindung wird als dritte Fraktion eluiert.

LC-MS (Methode 6):  $R_t = 2.75$  min

MS (ESI):  $m/z = 480$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 6A

Methyl-(betaR)-2-(benzyloxy)-5-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-beta-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy]-L-phenylalaninat



Eine Lösung von 200 mg (0.416 mmol) Methyl-(betaR)-2-(benzyloxy)-5-brom-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-beta-hydroxy-L-phenylalaninat (Beispiel 5A) in 2.5 ml DMF wird bei 0°C mit 220 mg (0.832 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyldimethylsilylester, 0.084 mg (0.832 mmol) Triethylamin und 1 mg (0.42 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und nach

5 Aufwärmen auf RT für 24 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Dichlormethan versetzt und nacheinander mit 1N Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (RP-HPLC, Laufmittel Gradient aus Acetonitril / Wasser).

10 Ausbeute: 140 mg (57% d. Th.)

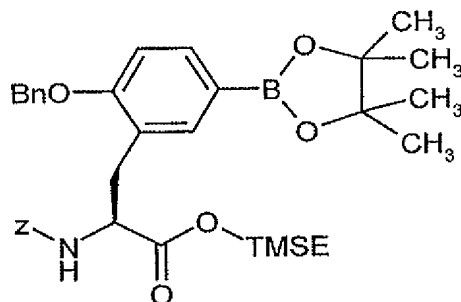
LC-MS (Methode 5):  $R_t = 3.51$  min

MS (ESI):  $m/z = 595$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.15$  (s, 3H),  $-0.7$  (s, 3H),  $0.87$  (s, 9H),  $1.29$  (s, 9H),  $3.72$  (s, 3H),  $4.7$  (dd, 1H),  $5.0$ - $5.3$  (m, 3H),  $5.68$  (d, 1H),  $6.76$  (d, 1H),  $7.25$ - $7.50$  (m, 7H).

15 **Beispiel 7A**

2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat



Zu einer Lösung aus 2.0 g (3.17 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A aus WO03/106480) in 30 ml

20 DMSO werden 0.923 g (9.5 mmol) Kaliumacetat zugegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 0.924 g (3.64 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan und 0.116 g (0.160 mmol, 0.05 Äquivalente) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben.

25 Unter leichtem Argonstrom wird auf 80°C erhitzt und nach 6 h wieder abgekühlt. Die Mischung

wird über Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) filtriert. Der Rückstand wird säulen-  
chromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.12 g (56% d. Th.)

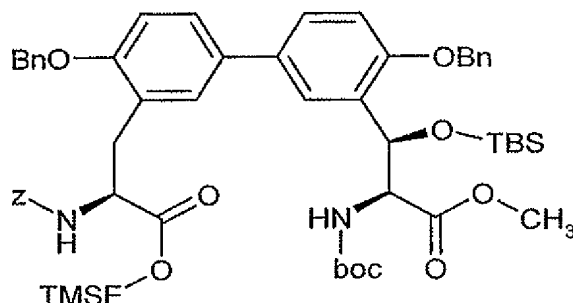
LC-MS (Methode 10):  $R_t = 3.02$  min.

5 MS (EI):  $m/z = 632$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.92$  (dd, 2H), 1.31 (s, 12H), 2.95-3.95 (m, 2H), 4.11 (m, 2H),  
4.55 (11 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.15-7.47 (m, 10H), 7.58  
(d, 1H), 7.67 (dd, 1H).

### Beispiel 8A

10 Methyl-(2S,3R)-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{[(2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}]biphenyl-3-yl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[[*tert*-butyl-(dimethyl)silyl]oxy]propanoat



Eine Lösung von 2.0 g (3.36 mmol) Methyl-(betaR)-2-(benzyloxy)-5-brom-N-(*tert*-butoxy-  
15 carbonyl)-beta-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-L-phenylalaninat (Beispiel 6A) und 2.92 g  
(3.70 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-N-[(benzyloxy)carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetra-  
methyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat (Beispiel 7A) in 16 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon  
wird inertisiert und mit Argon gesättigt (ca. 30 min Argon durchleiten). Anschließend gibt man  
250 mg (0.34 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (PdCl<sub>2</sub>(dppf)), 2.19 g  
20 (6.73 mmol) Cäsiumcarbonat und 0.8 ml Wasser hinzu. Das Reaktionsgemisch wird mit Argon  
leicht überströmt und für 3 h bei 50°C gerührt. Die Mischung wird abgekühlt, in  
Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und  
Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das  
Lösungsmittel wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an

Kieselgel gereinigt (Cyclohexan:Essigsäureethylester Gradient: 15:1→10:1) und anschließend in Methanol ausgerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.77 g (77% d. Th.).

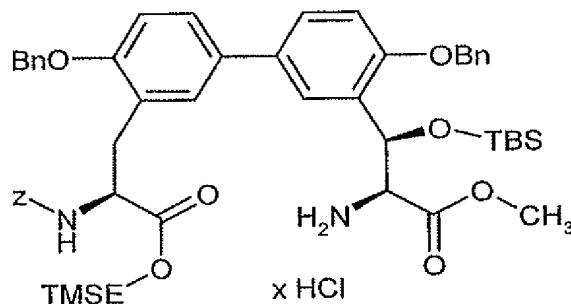
LC-MS (Methode 5):  $R_t = 3.75$  min

5 MS (EI):  $m/z = 1019$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.11$  (s, 3H), 0.00 (m, 12H), 0.8-0.95 (m, 11H), 1.17 (s, 9H), 3.0-3.3 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.0-4.25 (m, 2H), 4.52-4.65 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.92-5.3 (m, 7H), 5.52-5.65 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.19-7.46 (m, 16H), 7.48-7.65 (m, 3H).

### Beispiel 9A

- 10 Methyl-(2S,3R)-2-amino-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{(2S)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propanoat Hydrochlorid



- 15 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.64 g (1.61 mmol) Methyl-(2S,3R)-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{(2S)-2-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]-propyl}biphenyl-3-yl)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}propanoat (Beispiel 8A) in 5 ml wasserfreiem Dioxan werden 30 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung über ca. 20 min hinzugegeben. Nach 3 h Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung für
- 20 nachfolgende Synthesen eingesetzt.

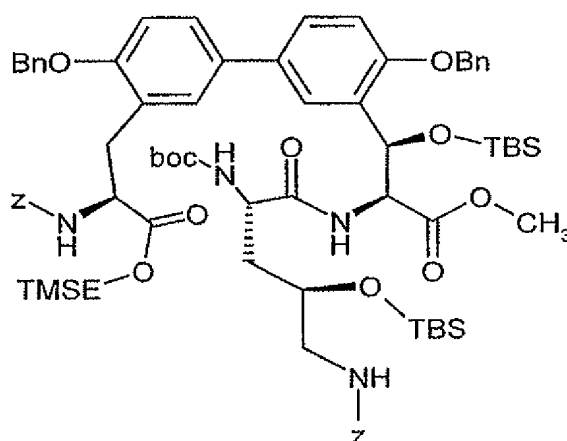
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 4):  $R_t = 3.24$  min.

MS (EI):  $m/z = 919$  ( $M-HCl+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 10A**

Methyl-(2S,3R)-2-[[[(2S,4R)-5-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-  
 5 {[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}pentanoyl)amino]-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{(2S)-2-{{[(benzyl-  
 oxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)-3-{{*tert*-butyl(di-  
 methyl)silyl]oxy}propanoat



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.54 g (1.61 mmol) Methyl-(2S,3R)-2-amino-3-(4,4'-  
 bis(benzyloxy)-3'-{(2S)-2-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]-pro-  
 10 0.88 g (1.77 mmol) 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-  
 butyldimethylsilyloxy)-pentansäure (Beispiel 14A aus WO03/106480) in 25 ml wasserfreiem DMF  
 werden 0.76 g (2.01 mmol) HATU und 0.58 g (4.5 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin  
 hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C werden zusätzliche 0.15 g (1.13 mmol) *N,N*-  
 Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das  
 15 Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die  
 organische Phase wird nacheinander mit Wasser, 0.2N Salzsäure und gesättigter wässriger  
 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt  
 wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (Gradient  
 30/1→20/1→2/1) gereinigt.

20 Ausbeute: 1.94 g (86% d. Th.)

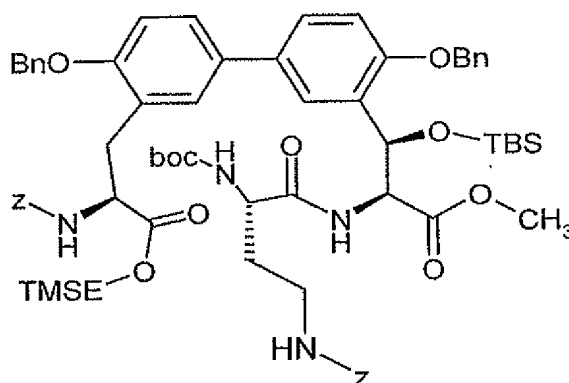
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 3.98$  min.

MS (EI):  $m/z = 1397$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.



**Beispiel 11A**

Methyl-(2S,3R)-2-({(2S)-3-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-butanoyl}amino)-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{{(2S)-2-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)-3-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}propanoat



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 10A aus 0.352 g (0.37 mmol) Methyl-(2S,3R)-2-amino-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{{(2S)-2-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)-3-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}propanoat Hydrochlorid (Beispiel 9A) und 142 mg (0.41 mmol) (2S)-4-{{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-butancarbonsäure mit 154 mg (0.41 mmol) HATU und insgesamt 167 mg (1.29 mmol) Hünig-Base in 5 ml absolutem DMF.

10

Ausbeute: 412 mg (72% d. Th.)

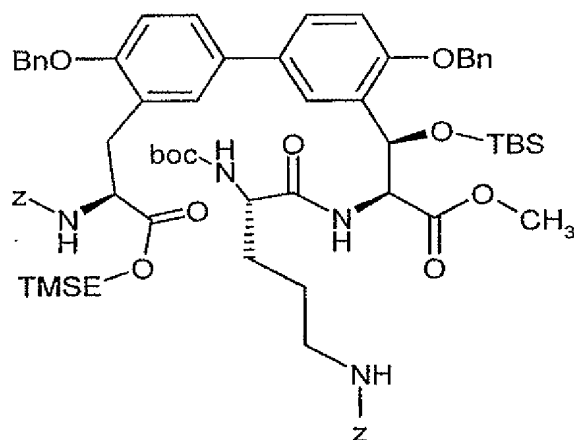
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 3.55$  min.

MS (EI):  $m/z = 1253$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

15 **Beispiel 12A**

Methyl-(2S,3R)-2-({(2S)-5-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-pentanoyl}amino)-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{{(2S)-2-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)-3-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}propanoat

- 41 -



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 10A aus 0.98 g (1.02 mmol) Methyl-(2S,3R)-2-amino-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{(2S)-2-[[ (benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propanoat Hydrochlorid (Beispiel 9A) und 0.45 g (1.23 mmol) *N*<sup>5</sup>-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-ornithin mit 0.486 g (1.28 mmol) HATU und insgesamt 0.463 g (3.58 mmol) Hünig-Base in 16 ml absolutem DMF.

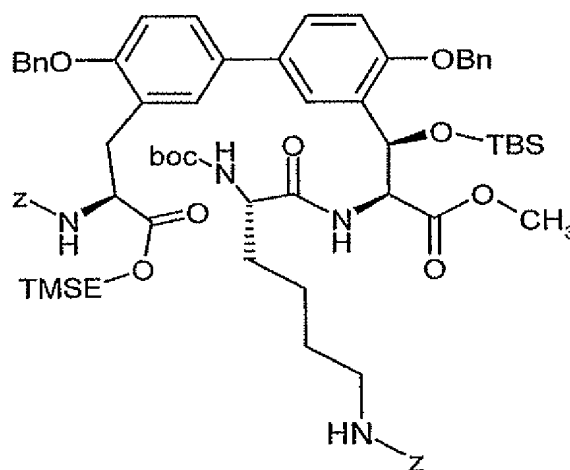
Ausbeute: 1.06 g (68% d. Th.)

LC-MS (Methode 4):  $R_t = 3.56$  min.

MS (EI):  $m/z = 1267$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 Beispiel 13A

Methyl-(2S,3R)-2-({(2S)-3-[[ (benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoyl}amino)-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{(2S)-2-[[ (benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]propyl}biphenyl-3-yl)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propanoat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 10A aus 0.38g (0.40 mmol) Methyl-(2S,3R)-2-amino-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{(2S)-2-[[ (benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]-propyl}biphenyl-3-yl)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propanoat Hydrochlorid (Beispiel 9A) und 0.18 g (0.48 mmol) *N*<sup>6</sup>-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*<sup>2</sup>-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-lysin mit 0.188 g (0.50 mmol) HATU und insgesamt 0.180 g (1.39 mmol) Hünig-Base in 5 ml absolutem DMF.

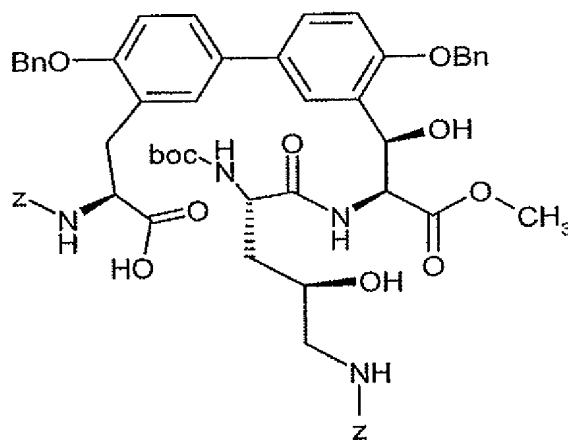
Ausbeute: 0.63 g (78% d. Th.)

LC-MS (Methode 4):  $R_t = 3.57$  min.

MS (EI):  $m/z = 1281$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 14A

- 10 (2S)-2-[[ (Benzyloxy)carbonyl]amino]-3-{4,4'-bis(benzyloxy)-3'-[(1R,2S)-2-((2S,4R)-5-[[ (benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypentanoyl)amino)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropyl]biphenyl-3-yl}propionsäure



- Zu einer Lösung von 183 mg (0.13 mmol) Methyl-(2S,3R)-2-[[ (2S,4R)-5-[[ (benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]pentanoyl)amino]-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{(2S)-2-[[ (benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]-propyl}biphenyl-3-yl)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propanoat (Beispiel 10A) in 2.65 ml absolutem DMF werden bei RT tropfenweise 0.52 ml 1N Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF hinzugegeben. Nach 60 min bei RT wird auf 0°C abgekühlt und mit Eiswasser versetzt. Es wird sofort mit Essigsäureethylester und etwas 1N Salzsäure-Lösung versetzt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und 1 h im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 4):  $R_t = 2.82$  min.

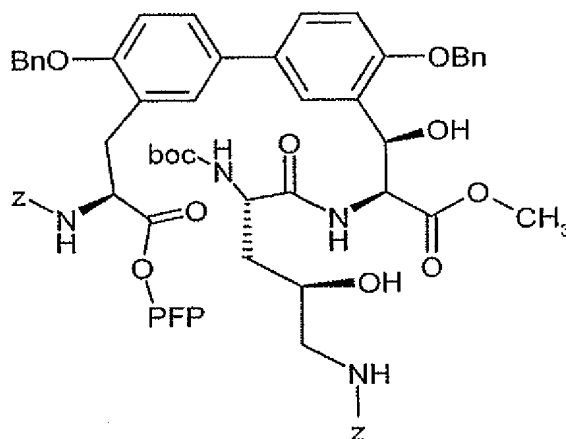
MS (EI):  $m/z = 1069$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Analog zur Vorschrift des Beispiels 14A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten  
5 Beispiele 15A bis 17A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
15A	11A		<p>LC-MS (Methode 4): <math>R_t = 2.89</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 1039</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
16A	12A		<p>LC-MS (Methode 5): <math>R_t = 3.07</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 1053</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
17A	13A		<p>LC-MS (Methode 4): <math>R_t = 2.91</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 1067</math> (<math>M+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

**Beispiel 18A**

Methyl-(2S,3R)-2-({(2S,4R)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypentanoyl] amino)-3-{4,4'-bis(benzyloxy)-3'-[(2S)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl]biphenyl-3-yl]}-3-hydroxypropanoat



5

- 141 mg (Rohprodukt, ca. 0.13 mmol) (2S)-2-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-3-{4,4'-bis(benzyloxy)-3'-[(1R,2S)-2-({(2S,4R)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypentanoyl] amino)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropyl]biphenyl-3-yl]}-propionsäure (Beispiel 14A) werden in 5 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 121 mg (0.66 mmol)
- 10 Pentafluorphenol, gelöst in 1 ml Dichlormethan, versetzt. Man fügt 2 mg (0.01 mmol) DMAP hinzu und kühlt auf -25°C (Ethanol/Kohlendioxid-Bad). Bei -25°C werden 39 mg (0.172 mmol) EDC hinzugefügt. Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingedunstet und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

- 15 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 5):  $R_t = 3.34$  min.

MS (EI):  $m/z = 1235$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

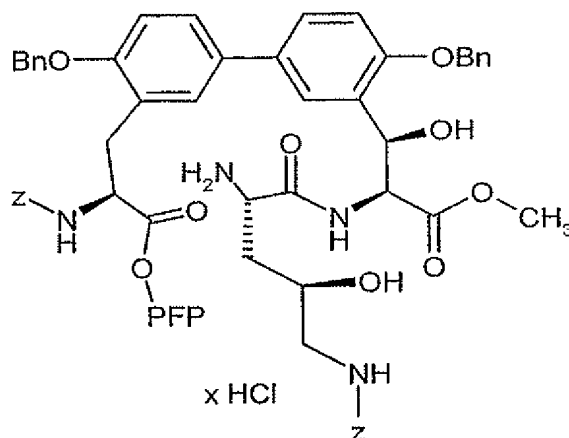
Analog zur Vorschrift des Beispiels 18A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 19A bis 21A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
19A	15A		LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.21$ min. MS (EI): $m/z = 1205 (M+H)^+$ .
20A	16A		LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.38$ min. MS (EI): $m/z = 1219 (M+H)^+$ .
21A	17A		LC-MS (Methode 4): $R_t = 3.22$ min. MS (EI): $m/z = 1233 (M+H)^+$ .

**Beispiel 22A**

Methyl-(2S,3R)-2-[[[(2S,4R)-2-amino-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-4-hydroxypentanoyl]-amino]-3-{4,4'-bis(benzyloxy)-3'-[(2S)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl]biphenyl-3-yl]-3-hydroxypropanoat Hydrochlorid

5



- 0.163 g (Rohprodukt, ca. 0.132 mmol) Methyl-(2S,3R)-2-({(2S,4R)-5-{{[(benzyloxy)carbonyl]-amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypentanoyl} amino)-3-{4,4'-bis(benzyloxy)-3'-[(2S)-2-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl}biphenyl-3-yl}-3-hydroxypropanoat (Beispiel 18A) werden bei 0°C in 4 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gelöst. Nach 2.5 h bei 0°C wird die Reaktionslösung bei im Vakuum eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

- 10 LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.71$  min.

MS (EI):  $m/z = 1135$  (M-HCl+H)<sup>+</sup>.

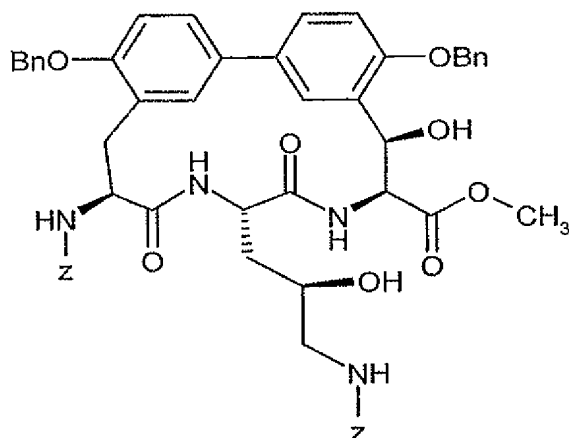
Analog zur Vorschrift des Beispiels 22A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 23A bis 25A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
23A	19A		<p>LC-MS (Methode 6): <math>R_t = 2.92</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 1104</math> (M-HCl+H)<sup>+</sup>.</p>
24A	20A		<p>LC-MS (Methode 5): <math>R_t = 2.77</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 1119</math> (M-HCl+H)<sup>+</sup>.</p>
25A	21A		<p>LC-MS (Methode 5): <math>R_t = 2.82</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 1133</math> (M-HCl+H)<sup>+</sup>.</p>

### Beispiel 26A

Methyl-(7R,8S,11S,14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2R)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]-7-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat





150 mg (Rohprodukt, ca. 0.13 mmol) Methyl-(2S,3R)-2-[[[(2S,4R)-2-amino-5-[[[(benzyloxy)-carbonyl]amino]-4-hydroxypentanoyl]amino]-3-{4,4'-bis(benzyloxy)-3'-[(2S)-2-[[[(benzyloxy)-carbonyl]amino]-3-oxo-3-(pentafluorophenoxy)propyl]biphenyl-3-yl}-3-hydroxypropanoat

- 5 Hydrochlorid werden in 150 ml Dichlormethan gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0.37 ml Triethylamin in 30 ml Dichlormethan versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch schonend im Vakuum einrotiert und der Rückstand in Acetonitril verrührt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 73 mg (58% d. Th., über vier Stufen ausgehend von Beispiel 10A).

- 10 LC-MS (Methode 5):  $R_t = 3.02$  min.

MS (EI):  $m/z = 951$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.42$ - $1.61$  (m, 1H),  $1.7$ - $1.95$  (m, 1H),  $2.92$  (m, 1H),  $3.02$ - $3.13$  (m, 2H),  $3.3$  (m, 1H unter  $D_2O$ ),  $3.68$  (s, 3H),  $4.45$  (m, 1H),  $4.68$  (m, 1H),  $4.83$ - $5.25$  (m, 9H),  $5.77$  (d, 1H),  $5.86$  (d, 1H),  $6.53$  (d, 1H),  $6.95$ - $7.2$  (m, 4H),  $7.21$ - $7.60$  (m, 23H),  $8.54$  (d, 1H),  $8.64$  (d, 1H).

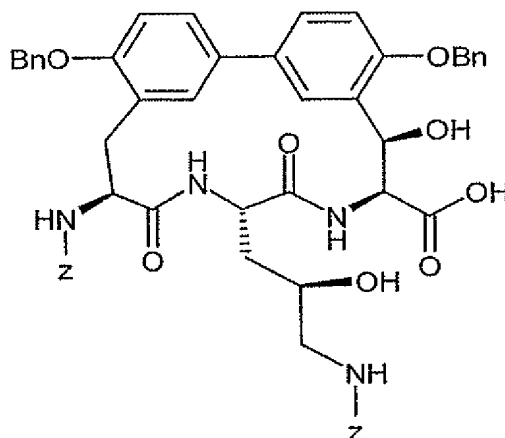
15

Analog zur Vorschrift des Beispiels 26A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 27A bis 29A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
27A	23A		<p>LC-MS (Methode 5): <math>R_t = 3.09</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 921 (M+H)^+</math>.</p>
28A	24A		<p>LC-MS (Methode 5): <math>R_t = 3.10</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 935 (M+H)^+</math>.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300 MHz, <math>d_6</math>-DMSO): <math>\delta = 1.42-1.75</math> (m, 4H), 2.92 (<math>m_e</math>, 1H), 3.02 (<math>m_e</math>, 2H), 3.38 (<math>m_e</math>, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.46 (<math>m_e</math>, 1H), 4.7 (<math>m_e</math>, 1H), 4.65-5.22 (m, 9H), 5.64 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.95-7.1 (m, 3H), 7.15-7.55 (m, 24H), 8.43 (d, 1H), 8.74 (d, 1H).</p>
29A	25A		<p>LC-MS (Methode 6): <math>R_t = 3.12</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 949 (M+H)^+</math>.</p>

**Beispiel 30A**

(7R,8S,11S,14S)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2R)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]-7-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



Eine Suspension aus 25 mg (0.026 mmol) Methyl-(7R,8S,11S,14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2R)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]-7-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat (Beispiel 26A) in 10 ml Dioxan /Wasser (4:1) wird nach Zugabe von 0.53 ml (0.053 mmol) einer 0.1N wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung für 3 h bei 10°C gerührt. Durch Zugabe von 0.1N Salzsäure wird auf pH 2 gestellt, der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 24 mg (98% d. Th.)

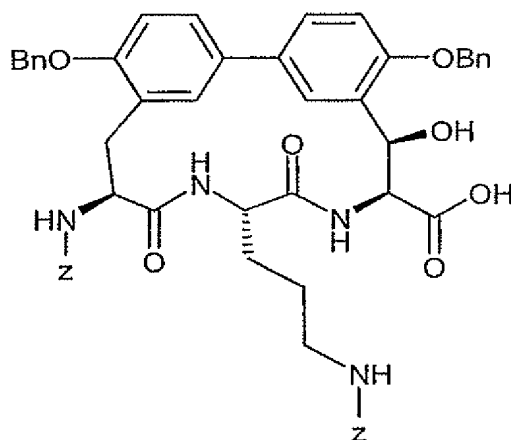
15 LC-MS (Methode 6):  $R_t = 2.85$  min.

MS (EI):  $m/z = 937$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 31A**

(7R,8S,11S,14S)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl]-7-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

- 51 -



- Eine Suspension aus 30 mg (0.032 mmol) Methyl-(7R,8S,11S,14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-  
 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino}propyl]-7-hydroxy-10,13-  
 dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat (Beispiel  
 5 28A) in 25 ml Tetrahydrofuran / Wasser (4:1) wird nach Zugabe von 0.64 ml (0.054 mmol) einer  
 0.1N wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung für 12 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von 0.1N  
 Salzsäure wird auf pH 2 gestellt, der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum  
 getrocknet.

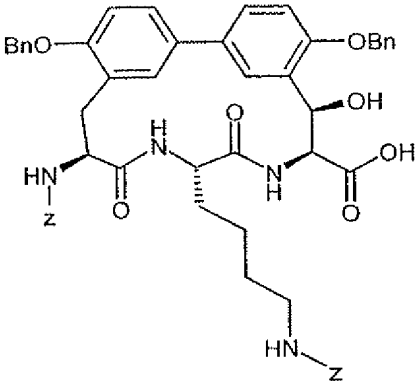
Ausbeute: 25 mg (85% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.95$  min.

MS (EI):  $m/z = 921$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

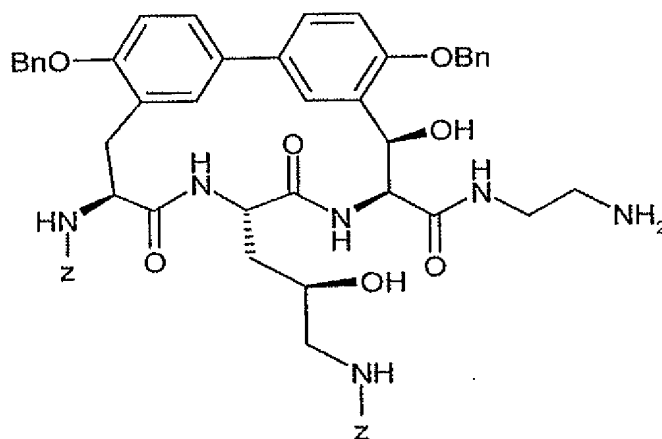
Analog zur Vorschrift des Beispiels 31A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten  
 Beispiele 32A und 33A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
32A	27A		LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.37$ min. MS (EI): $m/z = 907$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
33A	29A		LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.79$ min. MS (EI): $m/z = 935 (M+H)^+$ .

**Beispiel 34A**

Benzyl-[(2R)-3-[(7R,8S,11S,14S)-8-[[2-aminoethyl]amino]carbonyl]-5,17-bis(benzyloxy)-14-  
 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-7-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-  
 5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropyl} carbamat



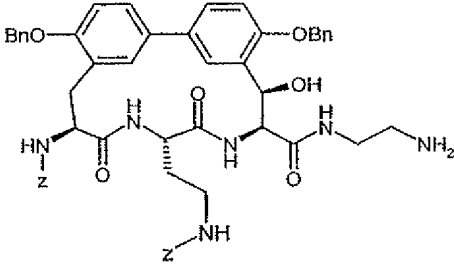
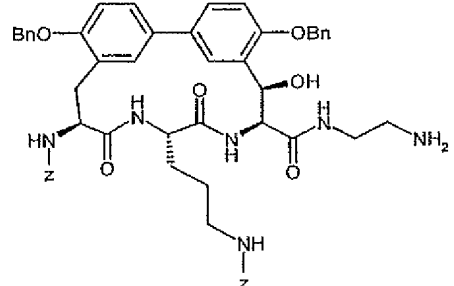
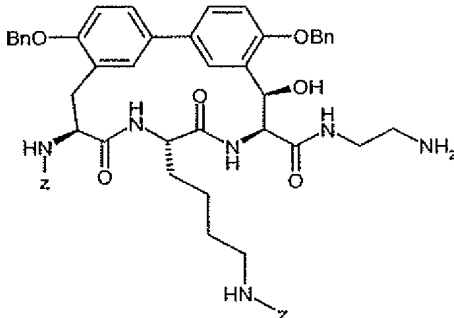
Eine Lösung aus 40 mg (0.042 mmol) Methyl-(7R,8S,11S,14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-  
 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}-11-((2R)-3-[[benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl)-7-  
 hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-  
 10 carboxylat (Beispiel 26A) in 1.5 ml 1,2-Diaminoethan wird nach Zugabe von 0.55 mg  
 (0.008 mmol) Kaliumcyanid 16 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird der ausgefallene  
 Feststoff abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 27 mg (65% d. Th.)

LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.39$  min.

MS (EI):  $m/z = 979$  (M+H)<sup>+</sup>.

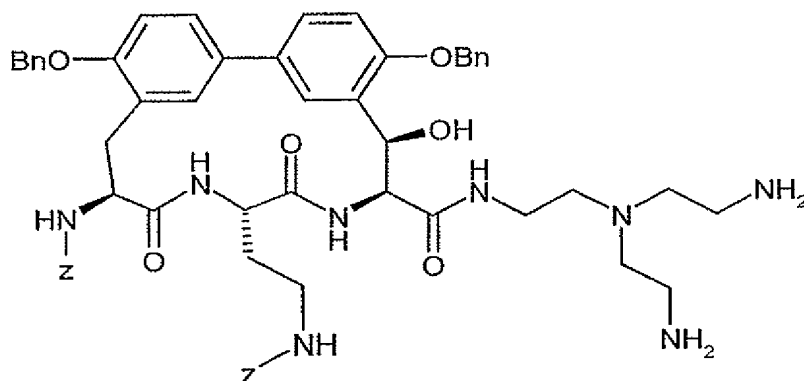
Analog zur Vorschrift des Beispiels 34A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 35A bis 37A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
35A	27A		<p>LC-MS (Methode 5): <math>R_t = 2.41</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 949</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p>
36A	28A		<p>LC-MS (Methode 5): <math>R_t = 2.38</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 963</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p>
37A	29A		<p>LC-MS (Methode 5): <math>R_t = 2.46</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 977</math> (M+H)<sup>+</sup>.</p>

5

### Beispiel 38A

Benzyl-{2-[(7R,8S,11S,14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino}-8-[(2-[bis(2-aminoethyl)amino]ethyl)amino]carbonyl]-7-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]ethyl} carbamat



- Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 34A aus 15 mg (0.02 mmol) Methyl-(7R,8S,11S,14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-ethyl)-7-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat (Beispiel 27A) in 0.5 ml *N,N*-Bis(2-aminoethyl)ethan-1,2-diamin und mit 0.11 mg (0.0016 mmol) Kaliumcyanid.

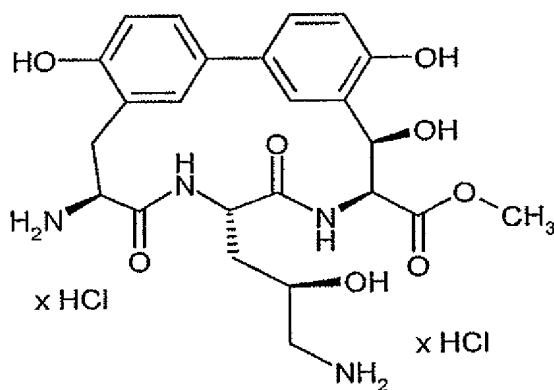
Ausbeute: 14.4 mg (85% d. Th.)

LC-MS (Methode 5):  $R_t = 1.99$  min.

MS (EI):  $m/z = 1035$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 10 Beispiel 39A

Methyl-(7R,8S,11S,14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat  
Dihydrochlorid



- Es werden 30 mg (0.32 mmol) Methyl-(7R,8S,11S,14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2R)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl)-7-hydroxy-10,13-

- dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat (Beispiel 26A) in ein Gemisch aus 10 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben. Dazu gibt man 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 0.95 ml 0.1N wässriger Salzsäure versetzt und eingeeengt. Man verrührt den Rückstand mit 10 ml Diethylether und dekantiert ab. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

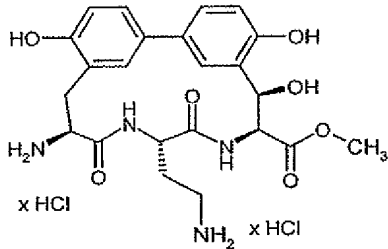
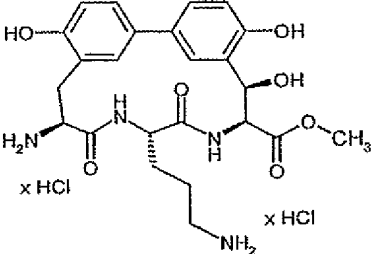
Ausbeute: 18 mg (97% d. Th.).

LC-MS (Methode 7):  $R_t = 2.29$  min

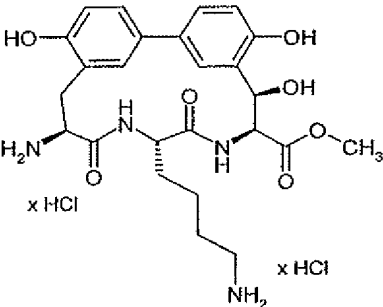
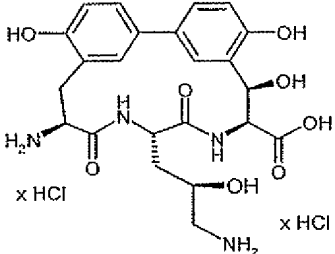
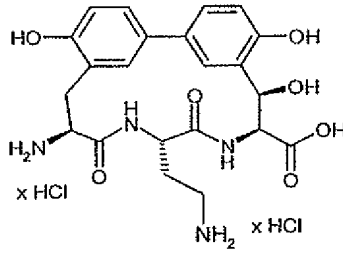
- 10 MS (EI):  $m/z = 503$  ( $M-2HCl+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.8-1.93$  (m, 1H), 1.96-2.1 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.97-3.12 (m, 2H), 3.5 (m<sub>c</sub>, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.9 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.94-4.49 (m, 1H), 5.78 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.84-6.95 (m, 3H), 7.27-7.42 (m, 3H).

- Analog zur Vorschrift des Beispiels 39A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 40A bis 46A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
40A	27A		<p>LC-MS (Methode 7): <math>R_t = 2.23</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 473</math> (<math>M-2HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>
41A	28A		<p>LC-MS (Methode 7): <math>R_t = 2.26</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 487</math> (<math>M-2HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.6-1.95</math> (m, 4H), 2.93-3.07 (m, 3H), 3.5 (m<sub>c</sub>, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.41 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.7 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.89</p>



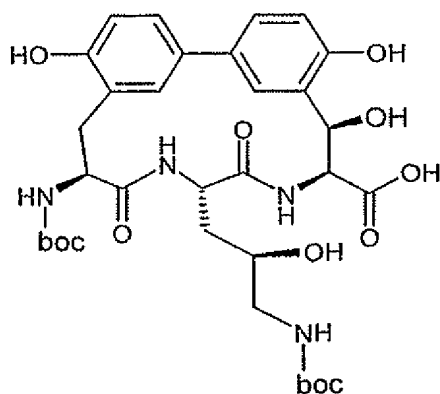
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
			(m <sub>c</sub> , 1H), 5.74 (m <sub>c</sub> , 1H), 6.84-6.92 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 3H).
42A	29A		<p>LC-MS (Methode 7): R<sub>t</sub> = 2.24 min.</p> <p>MS (EI): m/z = 501 (M-2HCl+H)<sup>+</sup>.</p>
43A	30A		<p>LC-MS (Methode 7): R<sub>t</sub> = 2.03 min.</p> <p>MS (EI): m/z = 489 (M-2HCl+H)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.85 (m<sub>c</sub>, 1H), 1.95 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.85 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.93-3.07 (m, 2H), 3.48 (m<sub>c</sub>, 1H), 3.9 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.3 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.43 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.92 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.73 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.8-6.95 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.39 (s, 1H).</p>
44A	32A		<p>LC-MS (Methode 7): R<sub>t</sub> = 2.07 min.</p> <p>MS (EI): m/z = 459 (M-2HCl+H)<sup>+</sup>.</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
45A	31A		<p>LC-MS (Methode 7): <math>R_t = 2.19</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 473</math> (<math>M-2HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.65-1.95</math> (m, 4H), 2.93-3.07 (m, 3H), 3.5 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.4 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.68 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.79 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.7 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.27-7.37 (m, 3H).</p>
46A	33A		<p>LC-MS (Methode 7): <math>R_t = 2.07</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 487</math> (<math>M-2HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p>

### Beispiel 47A

(7R,8S,11S,14S)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{(2R)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-

5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



50 mg (0.087 mmol) Methyl-(7R,8S,11S,14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Dihydrochlorid (Beispiel 39A) werden in 0.43 ml (0.43 mmol) 1N Natronlauge gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 56.9 mg (0.26 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat, gelöst in 0.5 ml Methanol, versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wird durch Zutropfen von 0.1N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein.

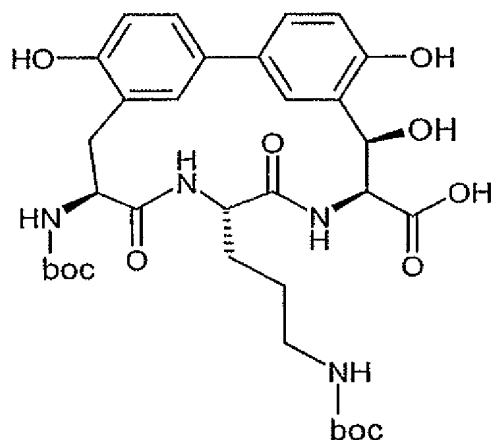
Ausbeute: 37 mg (62% d. Th.).

LC-MS (Methode 6):  $R_t = 1.83$  min.

10 MS (EI):  $m/z = 703$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 48A

(7R,8S,11S,14S)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 47 A aus 50 mg (0.088 mmol) Methyl-(7R,8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropyl)-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Dihydrochlorid (Beispiel 41A) mit 58 mg (0.26 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat in 0.44 ml (0.44 mmol) 1N Natronlauge und 0.5 ml Methanol.

20

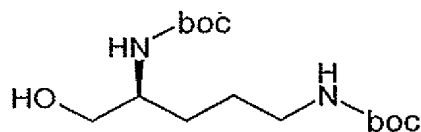
Ausbeute: 46 mg (77% d. Th.).

LC-MS (Methode 6):  $R_t = 1.93$  min.

MS (EI):  $m/z = 687 (M+H)^+$ .

#### **Beispiel 49A**

*tert*-Butyl-[(1S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate

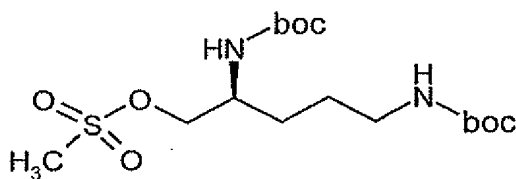


- 5 Eine Lösung von 300 mg (0.90 mmol)  $N^2,N^5$ -Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-L-ornithin in 10 ml Tetrahydrofuran wird bei  $-10^\circ\text{C}$  mit 91 mg (0.90 mmol) 4-Methylmorpholin und 98 mg (0.90 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt und 30 min gerührt. Bei dieser Temperatur werden 1.81 ml (1.81 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran langsam zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Unter
- 10 Eiskühlung gibt man vorsichtig 0.1 ml Wasser und 0.15 ml 4.5%ige Natriumhydroxid-Lösung hinzu und rührt weitere 3 h bei RT. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und erneut im Vakuum zur Trockne eingedunstet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 15 Ausbeute: 239 mg (83% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 319 (M+H)^+$ ;  $341 (M+Na)^+$ .

#### **Beispiel 50A**

(2S)-2,5-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl-methansulfonat



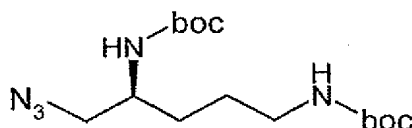
- 20 Eine Lösung von 240 mg (0.75 mmol) *tert*-Butyl-[(1S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate (Beispiel 49A) in 20 ml Dichlormethan wird mit 103 mg (0.90 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.21 ml (1.5 mmol) Triethylamin versetzt und für 16 h bei RT gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit 0.1N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne
- 25 eingedunstet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 218 mg (73% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 419 (M+Na)^+$ .

### **Beispiel 51A**

*tert*-Butyl-{{(4S)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



5

Eine Lösung von 218 mg (0.55 mmol) (2S)-2,5-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentylmethansulfonat (Beispiel 50A) in 15 ml Dimethylformamid wird mit 36 mg (0.55 mmol) Natriumazid versetzt und 12 h bei 70°C gerührt. Ein Großteil des Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester verdünnt. Es wird mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

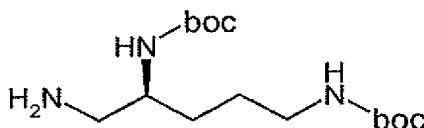
10

Ausbeute: 188 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 344 (M+H)^+$ .

### **Beispiel 52A**

15 *tert*-Butyl-{{(4S)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



20

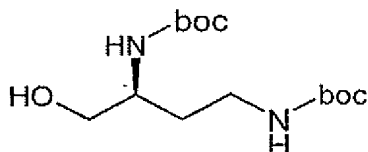
Eine Lösung von 188 mg (0.55 mmol) *tert*-Butyl-{{(4S)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate (Beispiel 51A) in Ethanol wird nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 102 mg (59% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 318 (M+H)^+$ ;  $340 (M+Na)^+$ .

**Beispiel 53A**

*tert*-Butyl-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}carbamate



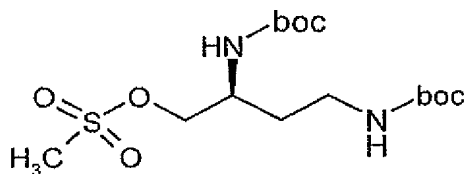
- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 49A aus 300 mg (0.60 mmol) Dicyclohexylamino-(2*S*)-2,4-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanat in 10 ml Tetrahydrofuran mit 61 mg (0.60 mmol) 4-Methylmorpholin, 65 mg (0.60 mmol) Chlorameisensäureethylester und 1.2 ml (1.20 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 174 mg (95% d. Th.)

- MS (ESI):  $m/z = 305 (M+H)^+$ .

**Beispiel 54A**

(2*S*)-2,4-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl-methansulfonat



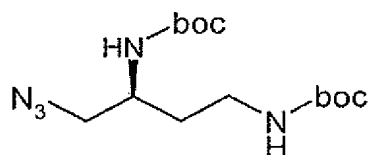
- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 50A aus 250 mg (0.81 mmol) *tert*-Butyl-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}carbamate (Beispiel 53A) in 20 ml Dichlormethan mit 110 mg (0.97 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.23 ml (1.6 mmol) Triethylamin. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 200 mg (64% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 383 (M+H)^+$ ;  $400 (M+Na)^+$ .

**Beispiel 55A**

*tert*-Butyl-{(3S)-4-azido-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate

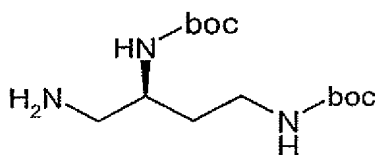


Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 51A aus 200 mg (0.52 mmol) (2S)-2,4-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl-methansulfonat (Beispiel 54A) in 15 ml Dimethylformamid mit 34 mg (0.52 mmol) Natriumazid. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 171 mg (99% d. Th.)

**Beispiel 56A**

*tert*-Butyl-{(3S)-4-amino-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate



10

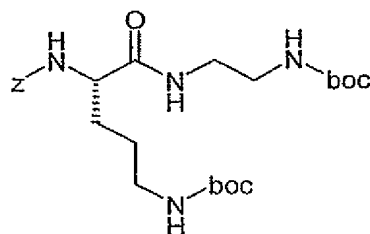
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 52A aus 171 mg (0.52 mmol) *tert*-Butyl-{(3S)-4-azido-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate (Beispiel 55A) in 10 ml Ethanol unter Zusatz von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 117 mg (75% d. Th.)

15 MS (ESI):  $m/z = 304 (M+H)^+$ ;  $326 (M+Na)^+$ .

**Beispiel 57A**

Benzyl-{(1S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino]-carbonyl]butyl}carbamate



- Unter Argon werden 300 mg (0.82 mmol)  $N^2$ -[(Benzyloxy)carbonyl]- $N^5$ -(*tert*-butoxycarbonyl)-L-ornithin und 171 mg (1.06 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbammat in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 204 mg (1.06 mmol) EDC und 33 mg (0.25 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im
- 5 Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

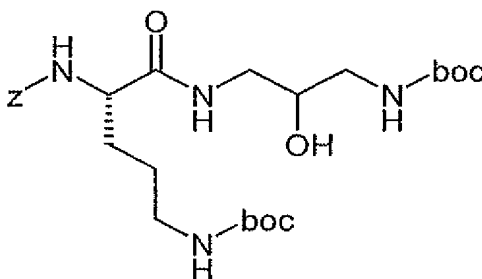
Ausbeute: 392 mg (94% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.36$  min.

MS (EI):  $m/z = 509$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### **Beispiel 58A**

Benzyl-{(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl)amino)carbonyl]butyl}carbammat



15

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 57A aus 300 mg (0.82 mmol)  $N^2$ -[(Benzyloxy)carbonyl]- $N^5$ -(*tert*-butoxycarbonyl)-L-ornithin und 202 mg (1.06 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbammat in 6 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 204 mg (1.06 mmol) EDC und 33 mg (0.25 mmol) HOBt.

- 20 Ausbeute: 412 mg (93% d. Th.)

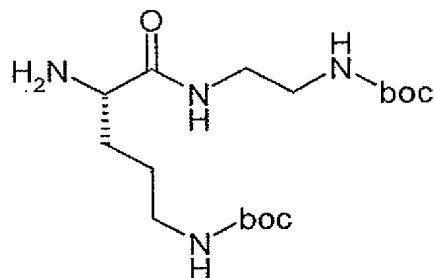
LC-MS (Methode 6):  $R_t = 2.23$  min.

MS (EI):  $m/z = 539$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>



**Beispiel 59A**

*N*<sup>5</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



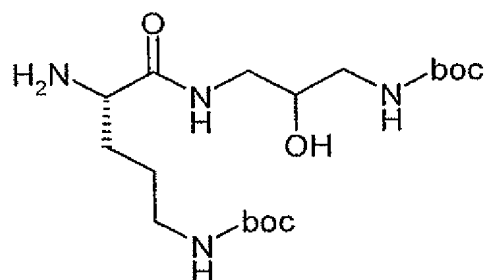
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 52A aus 390 mg (0.77 mmol) Benzyl-{(1*S*)-4-[(*tert*-  
5 butoxycarbonyl)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino]carbonyl]butyl}-carbam-  
mat (Beispiel 57A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 40 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig).  
Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 263 mg (91% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 375$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $397$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

**10 Beispiel 60A**

*N*<sup>5</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-*L*-ornithinamid



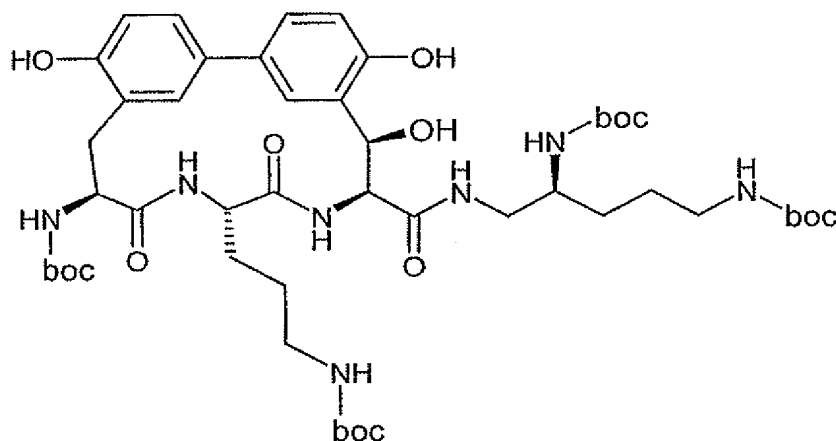
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 52A aus 412 mg (0.76 mmol) Benzyl-{(1*S*)-4-[(*tert*-  
butoxycarbonyl)amino]-1-[(3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl)amino]-carbonyl]-  
15 butyl}carbammat (Beispiel 58A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 41 mg Palladium auf Aktivkohle  
(10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 306 mg (99% d. Th.)

MS (ESI):  $m/z = 405$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 61A**

*tert*-Butyl-[(7R,8S,11S,14S)-8-[(2S)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino)-carbonyl]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-14-yl]carbamate



5

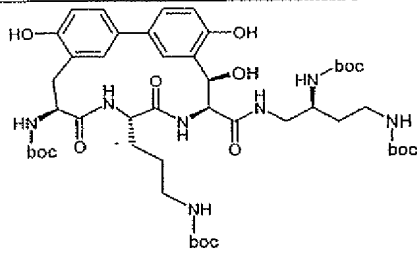
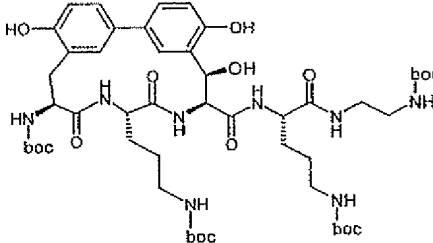
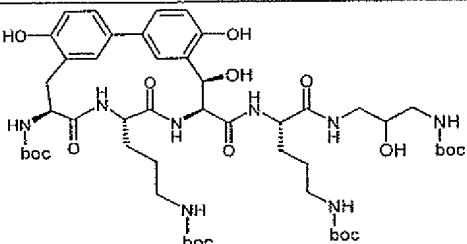
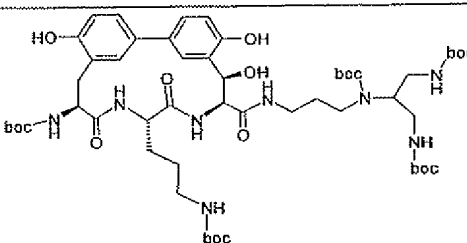
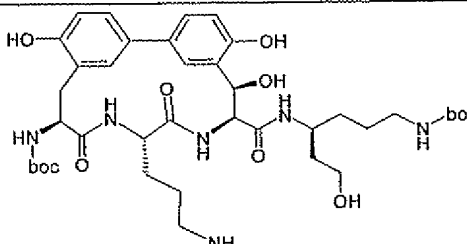
Unter Argon werden 23 mg (0.034 mmol) (7R,8S,11S,14S)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 48A) und 11.9 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-[(4S)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate (Beispiel 52A) in 0.75 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 8.5 mg (0.051 mmol) EDC und 1.4 mg (0.01 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und durch präparative RP-HPLC gereinigt (Reprosil ODS-A, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5).

15 Ausbeute: 15 mg (45% d. Th.)

LC-MS (Methode 6):  $R_t = 2.48$  min.

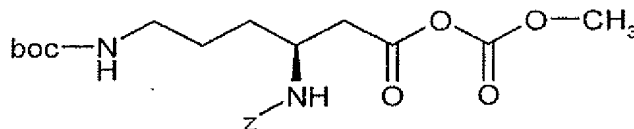
MS (EI):  $m/z = 972$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Analog zur Vorschrift des Beispiels 61A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 62A bis 66A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
62A	48A und 56A		LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.48$ min. MS (EI): $m/z = 958 (M+H)^+$ .
63A	48A und 59A		LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.45$ min. MS (EI): $m/z = 1029 (M+H)^+$ .
64A	48A und 60A		LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.37$ min. MS (EI): $m/z = 1059 (M+H)^+$ .
65A	48A und 69A		LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.68$ min. MS (EI): $m/z = 1102 (M+H)^+$ .
66A	48A und 72A		LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.19$ min. MS (EI): $m/z = 888 (M+H)^+$ .

**Beispiel 67A**

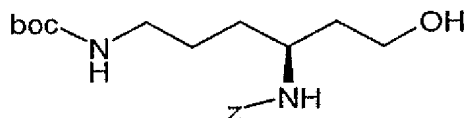
(3S)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoylmethylcarbonat



- Unter Argon werden 2 g (5.26 mmol) (3S)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure und 0.56 g (5.73 mmol) Triethylamin in 30 ml THF gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu gibt man 0.59 g (5.73 mmol) Methylchloroformiat und lässt 3 Stunden bei 0°C nachrühren. Die Reaktionsmischung wird über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird direkt umgesetzt.

10 **Beispiel 68A**

Benzyl-[(1S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(2-hydroxyethyl)butyl]carbamate

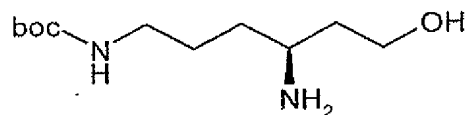


- Das Filtrat von (3S)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoylmethylcarbonat (Beispiel 67A) wird zu einer Suspension von 0.49 g (13.14 mmol) Natriumborhydrid in 0.6 ml Wasser bei 0°C tropfenweise hinzugegeben. Die Mischung erwärmt sich langsam auf Raumtemperatur und wird über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird in Vakuum eingedunstet, und der Rückstand wird zur Aufarbeitung mit Essigsäureethylester und Wasser versetzt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

- 20 Ausbeute: 570 mg (30% d. Th.)

LC-MS (Methode 6):  $R_t = 2.09$  min.

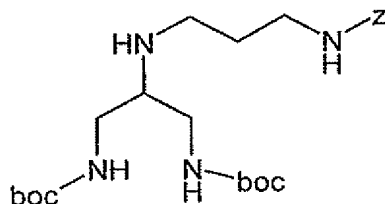
MS (EI):  $m/z = 367$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 69A***tert*-Butyl-[(4*S*)-4-amino-6-hydroxyhexyl]carbamate

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 52A aus 620 mg (1.69 mmol) Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(2-hydroxyethyl)butyl]carbamate (Beispiel 68A) in 60 ml Ethanol unter Zusatz von 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 370 mg (95% d. Th.)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 1.2-1.6 (m, 6H), 1.4 (s, 9H), 2.6-3.0 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 4.6 (br.s, 1H).

**Beispiel 70A**Benzyl-{3-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)ethyl]-amino]propyl}carbamate

310 mg (1.07 mmol) Di-*tert*-butyl-(2-aminopropan-1,3-diyl)biscarbamate und 222 mg (1.07 mmol) Benzyl-(3-oxopropyl)carbamate werden in 15 ml Dichloromethan gelöst. 334 mg (1.5 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid werden hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird eingedampft und der Rückstand mittels präparative HPLC gereinigt.

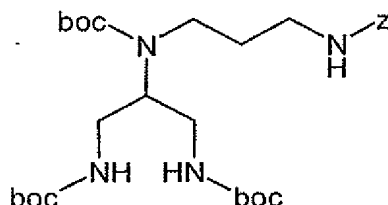
Ausbeute: 168 mg (38% d. Th.)

LC-MS (Methode 4):  $R_t$  = 1.76 min.

MS (EI):  $m/z$  = 481 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 71A**

Benzyl-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)ethyl)amino]propyl}carbamat



- 5 Zu einer Lösung von 168 mg (0.35 mmol) Benzyl-3-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)ethyl)amino]propyl}carbamate (Beispiel 70A) in 2 ml Acetonitril werden 0.55 ml einer 10%igen Triethylamin-Lösung in Acetonitril und 154 mg (0.70 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 Stunden bei 60°C gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

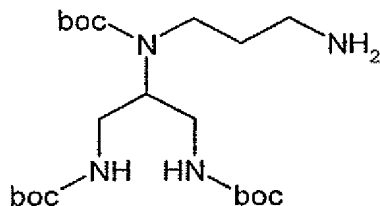
- 10 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.87$  min.

MS (EI):  $m/z = 580$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 72A**

Di-*tert*-butyl-2-[(3-aminopropyl)(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propan-1,3-diyl}biscarbamat



- 15

Eine Lösung von 190 mg (0.327 mmol) Benzyl-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl)ethyl)amino]propyl}carbamate (Beispiel 71A) in 50 ml Eisessig/Wasser/Ethanol 4/1/1 wird nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur  
20 filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

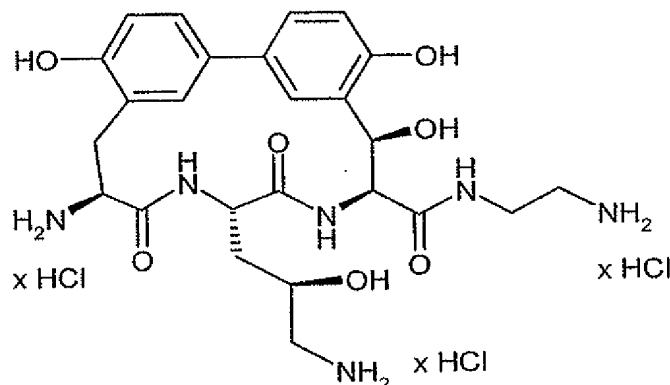
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 5):  $R_t = 1.71$  min.

MS (EI):  $m/z = 447$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

AusführungsbeispieleBeispiel 1

(7R,8S,11S,14S)-14-Amino-N-(2-aminoethyl)-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Trihydrochlorid



Es werden 30 mg (0.32 mmol) Benzyl-[(2R)-3-[(7R,8S,11S,14S)-8-[[[(2-aminoethyl)amino]-carbonyl]-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-7-hydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropyl]carbamate (Beispiel 34A) in ein Gemisch aus 10 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben. Dazu gibt man 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 0.96 ml 0.1N wässriger Salzsäure versetzt und eingeeengt. Man verrührt den Rückstand mit 10 ml Diethylether und dekantiert ab. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 18 mg (97% d. Th.).

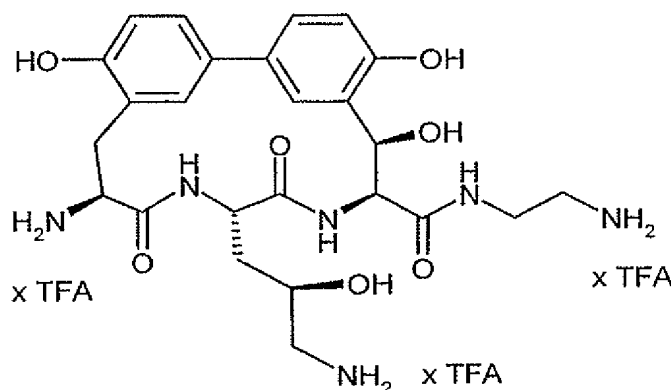
LC-MS (Methode 7):  $R_t = 1.92$  min

MS (EI):  $m/z = 531$  ( $M-3HCl+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.83-1.93$  (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.97-3.18 (m, 4H), 3.42-3.64 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 6.85-6.97 (m, 3H), 7.27-7.46 (m, 3H).

**Beispiel 2**

(7R,8S,11S,14S)-14-Amino-N-(2-aminoethyl)-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tri(hydrotrifluoracetat)



5

Das Trihydrochlorid (Beispiel 1) wird durch präparative HPLC (Reposil ODS-A, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tri(hydrotrifluoracetat) überführt.

Ausbeute: quant.

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.83-1.93 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 1H), 2.88 (m<sub>c</sub>, 1H), 2.97-3.18 (m, 4H), 3.42-3.64 (m, 3H), 3.91 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.39 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.82 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.0 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.56 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.85-6.97 (m, 3H), 7.27-7.46 (m, 3H).

- Analog zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 3 bis 6 hergestellt und gegebenenfalls analog Beispiel 2 in das entsprechende Tri(hydrotrifluoracetat) überführt.

15

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
3	35A		<p>LC-MS (Methode 7): R<sub>t</sub> = 1.13 min.</p> <p>MS (EI): m/z = 501 (M-3HCl+H)<sup>+</sup>.</p>

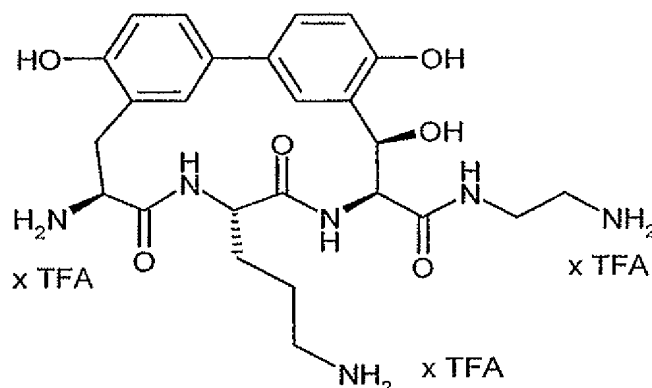


Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
4	38A		<p>LC-MS (Methode 7): <math>R_t = 2.00</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 537 (M-5HCl+H)^+</math>.</p>
5	36A		<p>LC-MS (Methode 7): <math>R_t = 1.87</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 515 (M-3HCl+H)^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>D_2O</math>): <math>\delta = 1.6-1.95</math> (m, 4H), 2.97-3.02 (m, 3H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 3H), 4.41 (<math>m_c</math>, 1H), 4.78 (<math>m_c</math>, 1H), 4.85 (<math>m_c</math>, 1H), 5.5 (<math>m_c</math>, 1H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 3H).</p>
6	37A		<p>LC-MS (Methode 7): <math>R_t = 0.98</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 529 (M+H)^+</math>.</p> <p><math>^1H</math>-NMR (400 MHz, <math>D_2O</math>): <math>\delta = 1.31-1.52</math> (m, 2H), 1.57-1.91 (m, 3H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.03 (d, 1H), 3.08-3.20 (m, 2H), 4.44 (<math>m_c</math>, 1H), 4.82 (<math>m_c</math>, 1H), 5.53 (<math>m_c</math>, 1H), 6.89-6.95 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 3H).</p>

**Beispiel 7**

(7R,8S,11S,14S)-14-Amino-N-(2-aminoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid

Tri(hydrotrifluoracetat)



5

Das Trihydrochlorid (Beispiel 5) wird durch präparative HPLC (Reprosil ODS-A, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tri(hydrotrifluoracetat) überführt.

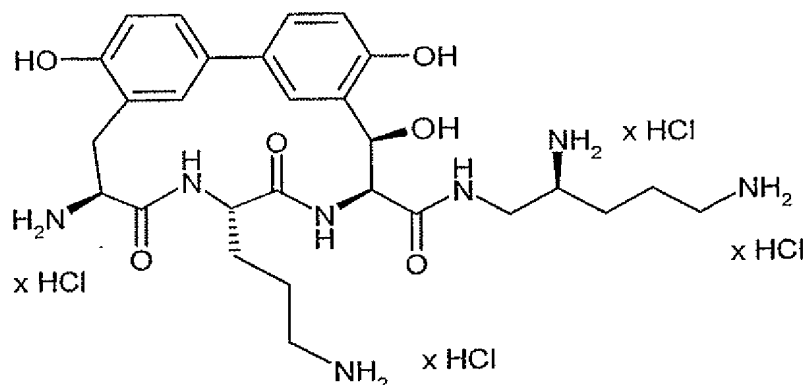
Ausbeute: quant.

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 1.6-1.95 (m, 4H), 2.97-3.02 (m, 3H), 3.07-3.17 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 3H), 4.41 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.78 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.85 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.5 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 3H).

**Beispiel 8**

- 15 (7R,8S,11S,14S)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-N-[(2S)-2,5-diaminopentyl]-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid  
Tetrahydrochlorid

- 74 -



- In 1 ml einer eisgekühlten 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gibt man 5.5 mg (5.7  $\mu$ mol) *tert*-Butyl-[(7R,8S,11S,14S)-8-[(2S)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino)-carbonyl]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,7,17-trihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-  
 5 [14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-14-yl]carbammat (Beispiel 61A) und rührt eine Stunde bei RT. Anschließend engt man im Vakuum zur Trockne ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz.

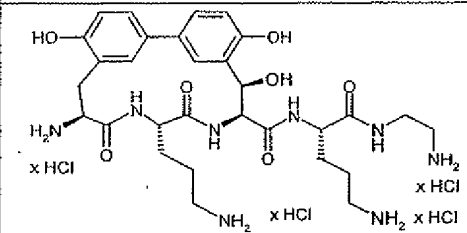
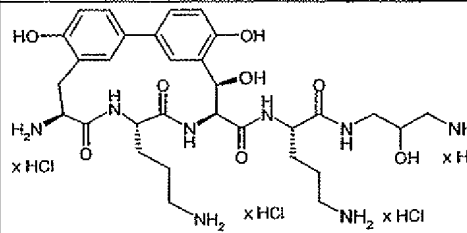
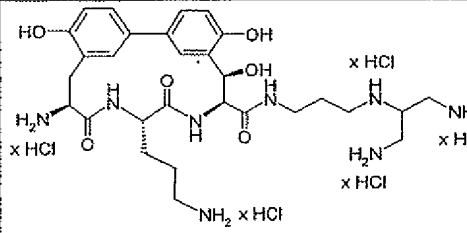
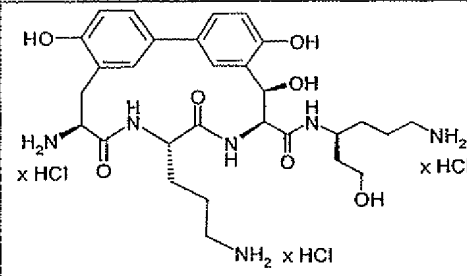
Ausbeute: 4 mg (98% d. Th.)

LC-MS (Methode 7):  $R_t = 0.25$  min.

- 10 MS (EI):  $m/z = 513$  (M-4HCl+H)<sup>+</sup>

Analog zur Vorschrift des Beispiels 8 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 9 bis 13 hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
9	62A		<p>MS (ESI): <math>m/z = 558</math> (M-4HCl+H)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.55-1.82</math> (m, 3H), 1.88 (m<sub>c</sub>, 1H), 1.99 (m<sub>c</sub>, 2H), 2.97 (m<sub>c</sub>, 2H), 3.02 (m<sub>c</sub>, 1H), 3.22 (m<sub>c</sub>, 2H), 3.5-3.75 (m, 4H), 4.19 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.42 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.84 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.51 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.85-6.96 (m, 3H), 7.3-7.44 (m, 3H).</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
10	63A		<p>MS (ESI): <math>m/z = 629</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.5-1.9</math> (m, 8H), 2.85-3.15 (m, 7H), 3.4-3.75 (m, 4H), 4.25 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.42 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.85 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.5 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.85-6.98 (m, 3H), 7.3-7.44 (m, 3H).</p>
11	64A		<p>MS (ESI): <math>m/z = 659</math> (<math>M-4HCl+H</math>)<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.55-1.95</math> (m, 8H), 2.8-3.2 (m, 7H), 3.2-3.45 (m, 2H), 3.53 (m<sub>c</sub>, 1H), 3.75 (m<sub>c</sub>, 1H), 3.93 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.28 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.43 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.85 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.5 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.83-6.98 (m, 3H), 7.3-7.45 (m, 3H).</p>
12	65A		<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.61-1.85</math> (m, 6H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.92-3.08 (m, 2H), 3.11-3.26 (m, 6H), 3.28-3.44 (m, 1H), 4.45 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.85-4.89 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.47 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.89-6.97 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 3H).</p>
13	66A		<p>LC-MS (Methode 7): <math>R_t = 1.70</math> min.</p> <p>MS (EI): <math>m/z = 587</math> (<math>M-3HCl+H</math>)<sup>+</sup></p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): <math>\delta = 1.49-1.95</math> (m, 10H), 2.92-3.05 (m, 5H), 3.53-3.76 (m, 3H), 3.90-4.01 (m, 1H), 4.45 (m<sub>c</sub>, 1H), 4.85-4.89 (m<sub>c</sub>, 1H), 5.48 (m<sub>c</sub>, 1H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 3H).</p>

**B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit****Verwendete Abkürzungen:**

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintri-phosphat
BHI Medium	Brain heart infusion medium
CoA	Coenzym A
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
KCl	Kaliumchlorid
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Kaliumdihydrogenphosphat
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MTP	Mikrotiterplatte
NaCl	Natriumchlorid
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Dinatriumhydrogenphosphat
NH <sub>4</sub> Cl	Ammoniumchlorid
NTP	Nukleotidtriphosphat
PBS	Phosphat Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglykol
PEP	Phosphoenolpyruvat
Tris	Tris[hydroxymethyl]aminomethan

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt  
 5 werden:

**In vitro Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten**

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600  
 (M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie beschrieben für den *in vitro*  
 Transkriptions-Translations-Test eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A  
 10 (1984) 81, pp.7421-7425).

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich 1 µl cAMP (11.25 mg/ml) je 50 µl Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt 105 µl, wobei 5 µl der zu testenden Substanz in 5%igem DMSO vorgelegt werden. Als Transkriptionsmatrize werden 1 µg/100µl Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation  
5 für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferin-Lösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) zugegeben und die entstehende Biolumineszenz für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub> wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

## 10 *In vitro* Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten

### Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids

Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet werden kann, wird das Plasmid pBESTLuc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli tac*  
15 Promoter wird gegen den *capA1* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S. aureus* ausgetauscht. Dazu werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAATATACAGGGGATTATATATAATGGAAAAC AAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capA1* Promotor,  
20 die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region des Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESTLuc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase Gen mit dem fusionierten *capA1* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit ClaI und HindIII in den ebenfalls mit ClaI und HindIII verdauten Vektor pBESTLuc ligiert. Das entstandene Plasmid pla kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S. aureus in vitro*  
25 Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.

### Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus*

Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtskultur eines *S. aureus* Stammes inokuliert und bei 37°C bis zu einer OD<sub>600nm</sub> von 2-4 wachsen gelassen. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM  
30 Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 1M KCl) gewaschen. Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C für 60 min eingefroren. Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat,

1 mM DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1.5 ml Lysostaphin (0.8 mg/ml) in Puffer B werden in 3 vorgekühlte Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml der Zellsuspension vermischt. Die Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0.5 M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30.000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert. Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die Überstände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0.25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 7 mM Na<sub>3</sub>-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5.5 mM ATP, 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinase (Sigma, Deutschland))/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die Überstände werden über Nacht bei 4°C gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 60 mM Kaliumacetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird. Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.

#### Bestimmung der IC<sub>50</sub> im *S. aureus* in vitro Transcriptions-Translations-Assay

Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids pla als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luziferase kann durch Lumineszenzmessung nachgewiesen werden.

Die Menge an einzusetzenden S30 Extrakt bzw. Plasmid pla muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu gewährleisten. 3 µl der zu testenden Substanz gelöst in 5% DMSO werden in eine MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 µl einer geeignet konzentrierten Plasmid-Lösung pla zugegeben. Anschließend werden 46 µl eines Gemisches aus 23 µl Premix (500 mM Kaliumacetat, 87.5 mM Tris-acetat, pH 8.0, 67.5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 µg Folsäure/ml, 87.5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1.25 mM je NTP, 20 µM je Aminosäure, 50 mM PEP (Na<sub>3</sub>-Salz), 2.5 mM cAMP, 250 µg je *E. coli* tRNA/ml) und 23 µl einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und vermischt. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferin-Lösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub> wird die

Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

### Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren mit modifiziertem Medium im Rahmen eines Agardilutionstests bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die Bakterienkeime werden auf 1.5%igen Agarplatten kultiviert, die 20% defibriniertes Pferdeblut enthalten. Die Testkeime, die über Nacht auf Columbia-Blutagarplatten (Becton-Dickinson) inkubiert werden, werden in PBS verdünnt, auf eine Keimzahl von ca.  $5 \times 10^5$  Keime/ml eingestellt und auf Testplatten getropft (1-3  $\mu$ l). Die Testsubstanzen enthalten unterschiedliche Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden in Gegenwart von 5% CO<sub>2</sub> inkubiert.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in  $\mu$ g/ml einiger erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber einer Reihe von Testkeimen sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt. Die Verbindungen zeigen eine abgestufte antibakterielle Wirkung gegen die meisten der Testkeime.

**Tabelle A** (mit Vergleichsbeispiel 43A (Biphenomycin A))

Bsp.-Nr.	IC <sub>50</sub> <i>S. aureus</i> 133 Translation	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> T17	MHK <i>E. faecalis</i> ICB27159	MHK <i>E. faecium</i> L4001	MHK <i>S. pneumoniae</i> 1707/A
1	0.78	8	8	8	16	4
4	0.50	2	2	4	16	2
5	0.60	1	4	16	16	0.5
8	0.40	1	2	4	2	1
43A	3.90	0.25	>32	0.13	0.25	16

Konzentrationsangaben: IC<sub>50</sub> in  $\mu$ M; MHK in  $\mu$ g/ml.



### Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

- Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapiemodell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.
- Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland) angezüchtet. Die Übernachtskultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und zweimal mit gepufferter, physiologischer Kochsalz-Lösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) eine Zellsuspension in Kochsalz-Lösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10%-igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0.2 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa  $1-2 \times 10^6$  Keimen/Maus. Die i.v.-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert. Das Tiermodell ist so eingestellt, daß unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben. Für die Beispielverbindung 2 konnte in diesem Modell eine therapeutische Wirkung von  $ED_{100} = 1.25$  mg/kg demonstriert werden.

### Bestimmung der Spontanresistenzfrequenzen gegen *S. aureus*

- Die Spontanresistenzraten der erfindungsgemäßen Verbindungen werden wie folgt bestimmt: die Bakterienkeime werden auf Blutagarplatten oder Müller-Hinton-Agarplatten bei 37°C über Nacht kultiviert, in 2 ml PBS resuspendiert (ca.  $2 \times 10^9$  Keime/ml). 100 µl dieser Zellsuspension bzw. 1:10 und 1:100 Verdünnungen werden auf vorgetrockneten Agarplatten (1.5% Agar, 20% defibriniertes Pferdeblut bzw. 1.5% Agar, 20% Rinderserum in 1/10 Müller-Hinton-Medium verdünnt mit PBS), welche die zu testende erfindungsgemäße Verbindung in einer Konzentration entsprechend 5xMHK bzw. 10xMHK enthalten, ausplattiert und 48 h bei 37°C bebrütet. Die entstehenden Kolonien (cfu) werden ausgezählt.

**Isolierung der Biphenomycin-resistenten *S. aureus* Stämme RN4220Bi<sup>R</sup> und T17**

Der *S. aureus* Stamm RN4220Bi<sup>R</sup> wird *in vitro* isoliert. Dazu werden jeweils 100 µl einer *S. aureus* RN4220 Zellsuspension (ca.  $1.2 \times 10^8$  cfu/ml) auf einer antibiotikafreien Agarplatte (18.5 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5.7 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 9.3 mM NH<sub>4</sub>Cl, 2.8 mM MgSO<sub>4</sub>, 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0.4% BH-Bouillon und 1% Agarose) und einer Agarplatte, die 2 µg/ml Biphenomycin B (10xMHK) enthält, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Während auf der antibiotikafreien Platte ca.  $1 \times 10^7$  Zellen wachsen, wachsen auf der antibiotikahaltigen Platte ca. 100 Kolonien, entsprechend einer Resistenzfrequenz von  $1 \times 10^{-5}$ . Einige der auf der antibiotikahaltigen Platte gewachsenen Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet. Eine Kolonie mit einer MHK > 50 µM wird zur weiteren Verwendung ausgewählt und der Stamm mit RN4220Bi<sup>R</sup> bezeichnet.

Der *S. aureus* Stamm T17 wird *in vivo* isoliert. CFW1-Mäuse werden mit  $4 \times 10^7$  *S. aureus* 133 - Zellen pro Maus intraperitoneal infiziert. 0.5 Std. nach der Infektion werden die Tiere mit 50 mg/kg Biphenomycin B intravenös behandelt. Den überlebenden Tieren werden am Tag 3 nach der Infektion die Nieren entnommen. Nach dem Homogenisieren der Organe werden die Homogenate, wie bei RN4220Bi<sup>R</sup> beschrieben, auf antibiotikafreien und antibiotikahaltigen Agarplatten, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Etwa die Hälfte der aus der Niere isolierten Kolonien zeigen ein Wachstum auf den antibiotikahaltigen Platten ( $2.2 \times 10^6$  Kolonien), was die Anreicherung von Biphenomycin B resistenten *S. aureus* Zellen in der Niere der behandelten Tiere belegt. Ca. 20 dieser Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet und eine Kolonie mit einer MHK > 50 µM wird zur Weiterkultivierung ausgewählt und der Stamm mit T17 bezeichnet.

**C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Intravenös applizierbare Lösung:****Zusammensetzung:**

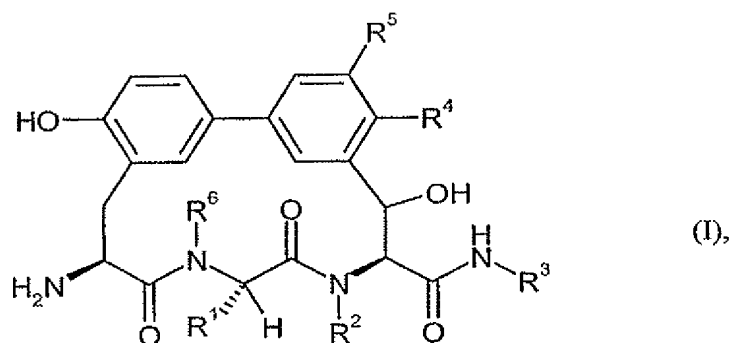
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

- Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit
- 5 Infusionsstopfen und Bördekappen verschlossen.

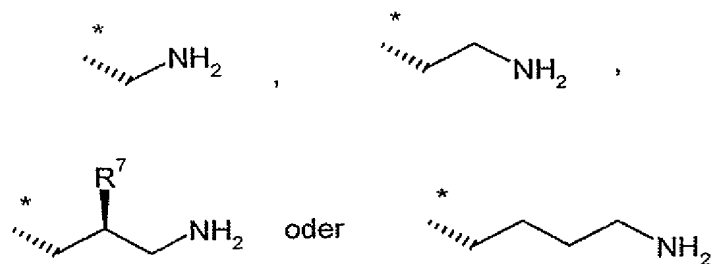
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



bei der

5  $R^1$  gleich eine Gruppe der Formel



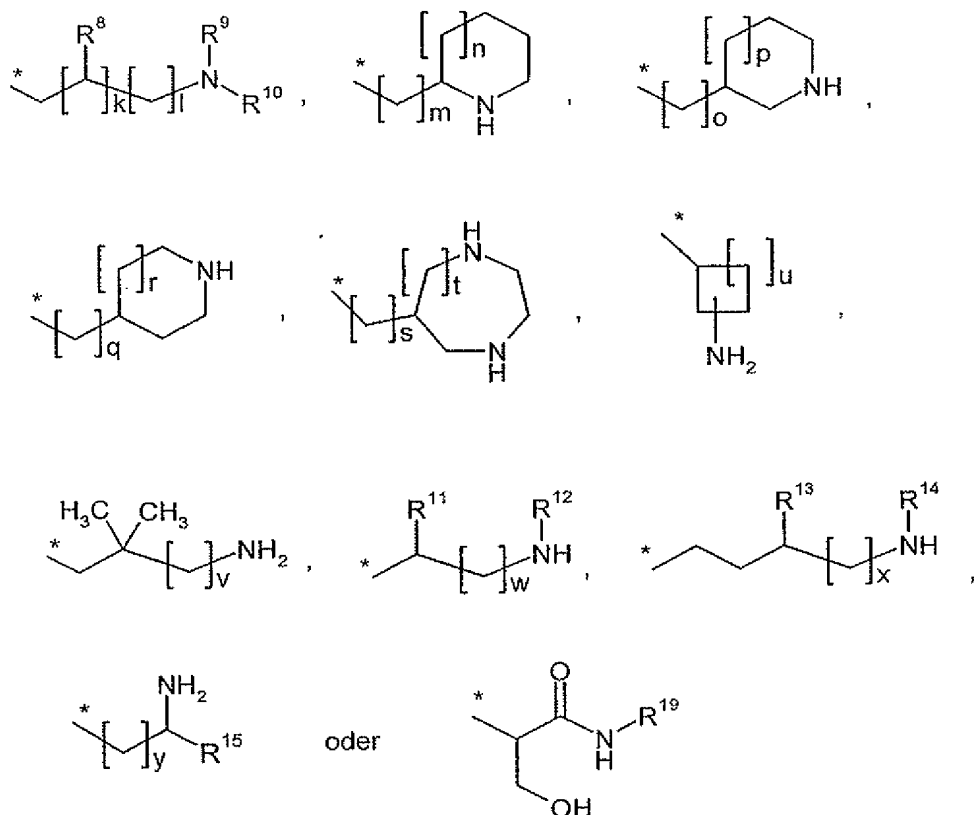
wobei

$R^7$  gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

10  $R^2$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel



ist,

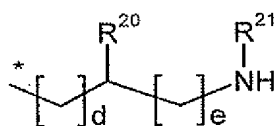
wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5

R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R<sup>9</sup> gleich Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

10

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{20}$  gleich Wasserstoff oder  $^*-(CH_2)_r-NHR^{22}$  ist,

worin

$R^{22}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

f eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

5  $R^{21}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

d eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

und

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{10}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

10 oder

$R^9$  und  $R^{10}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

15  $R^{11}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander  $-(CH_2)_{Z1}-OH$ ,  $-(CH_2)_{Z2}-NHR^{16}$ , Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl, Aminocarbonyl-methyl,  $-CONHR^{17}$  oder  $-CH_2CONHR^{18}$  sind,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

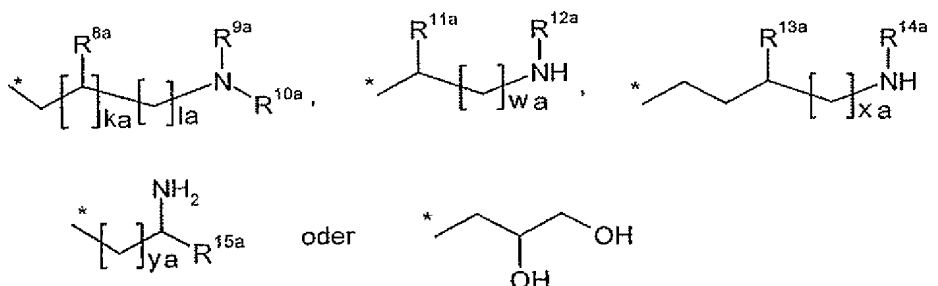
$Z1$  und  $Z2$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{16}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

20 und

$R^{17}$  und  $R^{18}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel

- 86 -



sind,

worin

5

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 $R^{8a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^{9a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $R^{10a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10

 $R^{9a}$  und  $R^{10a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, $R^{11a}$  und  $R^{15a}$  unabhängig voneinander  $^{*}-(CH_2)_{Z1a}-OH$ ,  $^{*}-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{16a}$ , Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl-methyl oder Aminocarbonylmethyl sind,

15

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

 $R^{16a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

 $Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

20

 $R^{12a}$  und  $R^{14a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

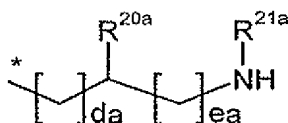
- 87 -

$R^{13a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$k_a$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

$l_a$ ,  $w_a$ ,  $x_a$  und  $y_a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

5  $R^{12}$  und  $R^{14}$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

10 \* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{20a}$  gleich Wasserstoff oder  $^*-(CH_2)_{fa}-NHR^{22a}$  ist,

worin

$R^{22a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

15  $fa$  eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{21a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$da$  eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist

und

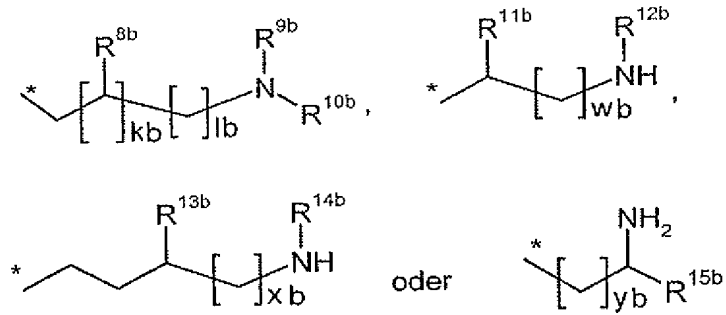
$ea$  eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

20  $R^{13}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

$R^{19}$  eine Gruppe der Formel



- 88 -



ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5  $R^{8b}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, $R^{9b}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, $R^{10b}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10  $R^{9b}$  und  $R^{10b}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, $R^{11b}$  und  $R^{15b}$  unabhängig voneinander  $*(CH_2)_{Z1b}-OH$ ,  $*(CH_2)_{Z2b}-NHR^{16b}$ , Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl oder Aminocarbonylmethyl sind,

worin

15 \* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

 $R^{16b}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

 $Z1b$  und  $Z2b$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind, $R^{12b}$  und  $R^{14b}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,20  $R^{13b}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb, wb, xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

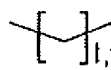
k und t unabhängig voneinander eine Zahl 0 oder 1 sind,

l, w, x und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

5 m, r, s und v unabhängig voneinander eine Zahl 1 oder 2 sind,

n, o, p und q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1 oder 2 sind,

u eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

  $l, w, x \text{ oder } y$  unabhängig voneinander bei  $l, w, x \text{ oder } y$  gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

10  $R^4$  gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder  $(C_1-C_6)$ -Alkylamino ist,

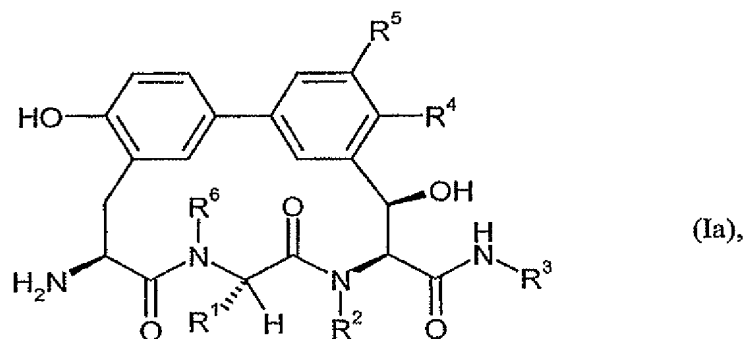
$R^5$  gleich Wasserstoff, Halogen, Amino, Hydroxy, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder  $(C_1-C_6)$ -Alkylamino ist,

15

$R^6$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel

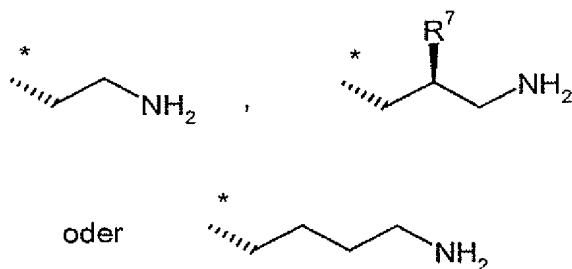


20 entsprechen, worin  $R^1$  bis  $R^6$  die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  gleich eine Gruppe der Formel



5

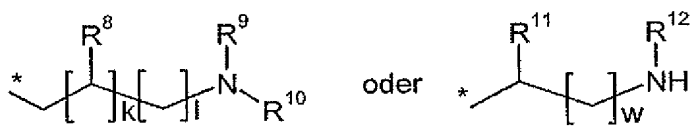
wobei

$R^7$  gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^2$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^3$  gleich eine Gruppe der Formel



10

ist,

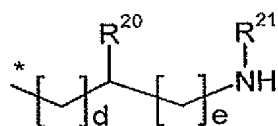
wobei

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^8$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

15

$R^9$  gleich Wasserstoff, Methyl oder eine Gruppe der Formel



ist,

worin

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{20}$  gleich Wasserstoff oder  $*(CH_2)_f-NHR^{22}$  ist,

worin

5  $R^{22}$  gleich Wasserstoff ist

und

f eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{21}$  gleich Wasserstoff ist,

d eine Zahl 0 ist

10 und

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

$R^{10}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

15  $R^{11}$  gleich  $*(CH_2)_{Z1}-OH$ ,  $*(CH_2)_{Z2}-NHR^{16}$ , Hydroxycarbonyl,  
Aminocarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl, Aminocarbonyl-methyl,  
 $*-CONHR^{17}$  oder  $*-CH_2CONHR^{18}$  ist,

worin

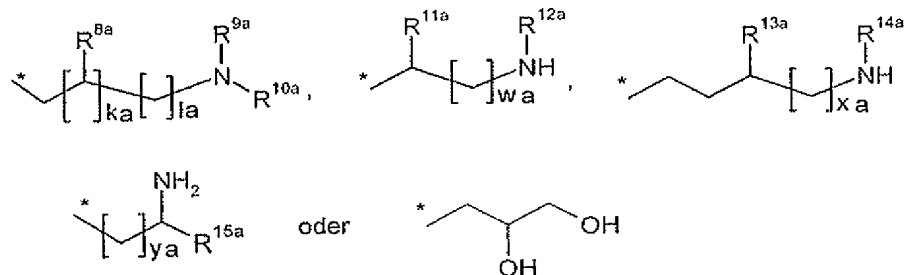
\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1$  und  $Z2$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

$R^{16}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

20 und

$R^{17}$  und  $R^{18}$  unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

5

\* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

$R^{8a}$  gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

$R^{9a}$  gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

$R^{10a}$  gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10

$R^{9a}$  und  $R^{10a}$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

$R^{11a}$  und  $R^{15a}$  unabhängig voneinander  $^{*-(CH_2)_{Z1a}-OH}$ ,  $^{*-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{16a}}$ , Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl-methyl oder Aminocarbonylmethyl sind,

15

worin

\* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$R^{16a}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1a$  und  $Z2a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

20

$R^{12a}$  und  $R^{14a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

$R^{13a}$  gleich Amino oder Hydroxy ist,

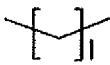
$k_a$  eine Zahl 0 oder 1 ist,

$l_a$ ,  $w_a$ ,  $x_a$  und  $y_a$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

5  $R^{12}$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$k$  gleich eine Zahl 0 oder 1 ist,

$l$  und  $w$  unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

 oder  $w$  unabhängig voneinander bei  $l$  oder  $w$  gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

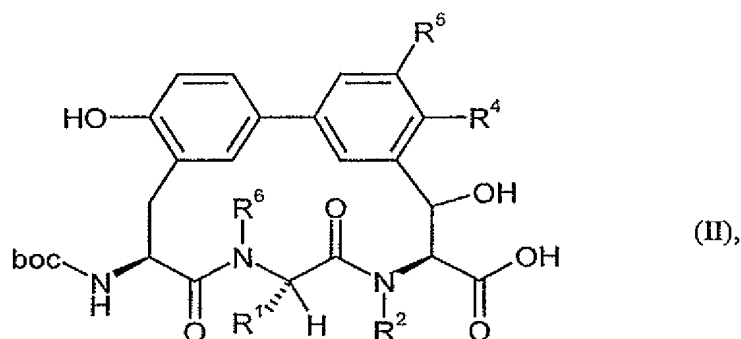
10  $R^4$  gleich Hydroxy ist,

$R^5$  gleich Wasserstoff ist,

$R^6$  gleich Wasserstoff ist.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Salze, Solvate oder der Solvate ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

15 [A] eine Verbindung der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel

20

- 94 -

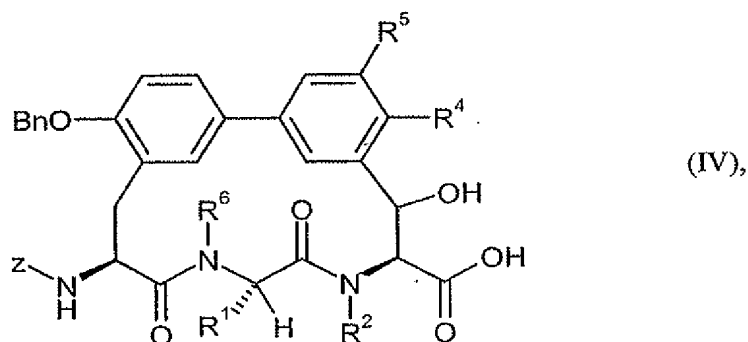


worin  $\text{R}^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure umgesetzt wird,

oder

5 [B] eine Verbindung der Formel



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

10 in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel

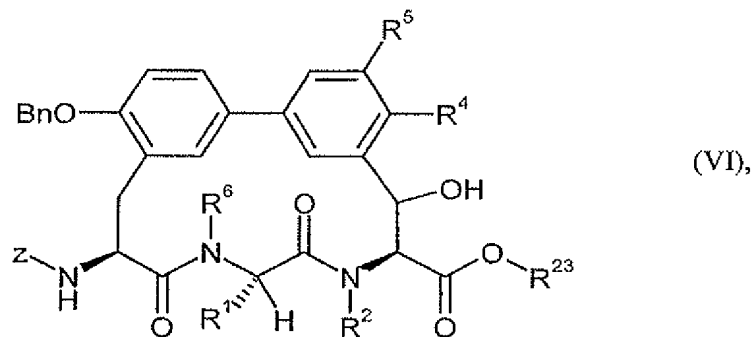


worin  $\text{R}^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt wird,

oder

15 [C] eine Verbindung der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist, und

$R^{23}$  gleich Benzyl, Methyl oder Ethyl ist,

- 5 in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von Kaliumcyanid mit einer Verbindung der Formel



worin  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt wird.

- 10 5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass ein Salz der Verbindung oder ein Solvat eines Salzes der Verbindung durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindung oder eines ihrer Solvate überführt wird.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
- 15 Krankheiten.
7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.
- 20 9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.



10. Arzneimittel nach Anspruch 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.
  11. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 9.
- 5 .

